

N° D'ORDRE

94

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Marc CHAMBON

Docteur en Médecine, Pharmacien de 1^{re} classe

Préparateur de recherches à la Faculté de Médecine et de Pharmacie

1^{re} THÈSE : Contribution à l'étude des Anesthésiques locaux
esters tropiques de quelques amino-alcools anesthésiogènes.

2^e THÈSE : Propositions données par la Faculté

Soutenues en Mars 1930 devant la Commission d'examen

MM. H. CARDOT.
R. LOCQUIN.
M. ROMAN.

LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU
42, Quai Gailleton, 42

1930

**Contribution à l'Etude des Anesthésiques locaux
esters tropiques de quelques amino-alcools anesthésiogènes**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

N° D'ORDRE

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

Marc CHAMBON

Docteur en Médecine, Pharmacien de 1^{re} classe

Préparateur de recherches à la Faculté de Médecine et de Pharmacie

1^{re} THÈSE : Contribution à l'étude des Anesthésiques locaux
esters tropiques de quelques amino-alcools anesthésiogènes.

2^e THÈSE : Propositions données par la Faculté

Soutenues en Mars 1930 devant la Commission d'examen

MM. H. CARDOT.
R. LOCQUIN.
M. ROMAN.

LYON

Imprimerie BOSC Frères & RIOU
42, Quai Gailleton, 42

1930

UNIVERSITÉ DE LYON - FACULTÉ DES SCIENCES



Doyen

M. GRIGNARD, O., ✱, 🌿 I., ✠, P. N., Membre de l'Institut, *Chimie générale.*

Assesseur

M. VANEY, ✱, 🌿 I.,

Professeurs honoraires

MM. VESSIOT, O., ✱, 🌿 I.;
GÉRARD, O., ✱, 🌿 I., ✠, C.; RIGOLLOT, ✱, 🌿 I.;
VAUTIER, 🌿 I., LE VAVASSEUR, ✱, 🌿 I.;
OFFRET, ✱, 🌿 I., ✠.
COUTURIER, ✱, 🌿 I., ✠.

Professeurs titulaires

MM. GRIGNARD, O., ✱, 🌿 I., ✠, P. N., Membre de l'Institut, *Chimie générale.*
KÖHLER, O., ✱, 🌿 I., ✠, Correspondant de l'Institut, *Zoologie.*
DULAC, ✱, 🌿 I., *Calcul différentiel et intégral.*
MASCART, ✱, 🌿 I., ✠, *Astronomie physique.*
SIRE, 🌿 I., ✠, *Mécanique rationnelle et appliquée.*
MEUNIER, ✱, 🌿 I., *Chimie industrielle.*
BEAUVÉRIE, ✱, 🌿 I., ✠, *Botanique.*
THOVERT, ✱, 🌿 I., ✠, *Physique.*
CARDOT, 🌿, *Physiologie générale et comparée.*
VANEY, ✱, 🌿 I., *Zoologie.*
LONGCHAMBON, ✱, 🌿, *Minéralogie théorique et appliquée.*
LOCQUIN, ✱, 🌿 I., *Chimie générale.*
ROMAN, 🌿 I., *Géologie.*

Professeurs titulaires (sans chaire)

MM. DOUIN, 🌿, *Botanique.*
DÉJARDIN, 🌿, *Physique.*
LEMARCHAND, 🌿 I., *Chimie industrielle.*
EYRAUD, 🌿, *Mathématiques.*

Maîtres de conférences et Chargés de cours complémentaires

MM. AUMÉRAS, *Chimie physique.*
FROMAGEOT, *Chimie agricole.*
BONNET, 🌿 I., *Zoologie appliquée et Zootechnie.*
MAYET, ✱, 🌿 I., *Anthropologie.*
PELOSSE, 🌿 I., *Sériciculture.*
DONCIEUX, 🌿 I., P. C. N., *supérieur.*
SEYEWETZ, ✱, 🌿 I., *Matières colorantes artificielles.*
M^{lle} BACHRACH, 🌿, *Physiologie.*

Secrétaire

M^{me} NÉTIEN, 🌿.

A MA FEMME

A MON MAÎTRE MONSIEUR LE PROFESSEUR A. MOREL
Chevalier de la Légion d'honneur,
Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon.

Contribution à l'Etude des Anesthésiques locaux esters tropiques de quelques amino-alcools anesthésiogènes

INTRODUCTION

La découverte de la cocaïne et de ses remarquables propriétés anesthésiques locales est à la base du développement extraordinaire de la pharmacodynamie qui a pu se développer dans le cadre si largement tracé par Claude BERNARD, le fondateur de la pharmacologie expérimentale.

La conception du poison comme « réactif de la vie » a rendu à la physiologie les plus précieux services et entre les mains de LANGLEY a projeté sur l'innervation autonome une clarté bien opportune.

Les chimistes par les travaux de WILLSTAETTER, couronnant l'œuvre de ses prédécesseurs, ont arraché à la nature le secret des plus remarquables anesthésiques locaux, la cocaïne et la tropa-cocaïne. Avec FOURNEAU, ils ont ramené à l'essentiel, la constitution chimique de la molécule à propriétés anesthésiques locales : il suffit d'un ester d'amino-alcool. Un heureux choix des deux constituants, individuellement inactifs, peut porter très haut la propriété anesthésique de la molécule de synthèse; quelquefois une modification, semble-t-il insignifiante, l'amoin-drira considérablement. N'est-ce pas d'une étude plus complète de cette coaptation de la molécule chimique sur la cellule vivante que doit naître une connaissance plus approfondie de celle-ci ?

Par ailleurs, un poison très actif d'origine végétale a été depuis longtemps utilisé par les « bella donna » transalpines pour le charme troublant qu'il communique à leurs yeux plus profonds. La dilatation pupillaire, ou mydriase, que provoque ainsi l'atropine est due à l'action paralysante de celle-ci sur le système

nerveux parasympathique de l'iris. Les travaux de PYMAN sur les corps de constitution analogue à l'atropine, les tropéïnes, qui sont des esters d'un amino-alcool spécial ont montré le rôle tout particulier de l'acide estérifiant. L'acide tropique très rare dans la nature, en dehors de ces alcaloïdes, élève au maximum les propriétés de cette molécule sur le système nerveux autonome.

Etant donné le rôle plus que probable que joue le système nerveux organo-végétatif dans la réception et la transmission de l'influx douloureux, nous nous sommes demandé s'il était possible de superposer dans une même molécule chimique les deux propriétés, d'être anesthésique localement, et d'être active sur le système nerveux autonome. Dans ce but, nous avons pensé estérifier les amino-alcools constitutifs des anesthésiques locaux les plus typiques, par l'acide tropique tout spécialement indiqué. La constitution chimique et l'activité optique de cet acide permettaient de s'attendre à trouver des modifications des propriétés physico-chimiques des molécules ainsi synthétisées.

Tel est le thème qui a orienté ce travail. Celui-ci est ainsi divisé :

Première partie. — Etude bibliographique :

— De la constitution chimique des anesthésiques locaux naturels et de synthèse ;

— De leur classement parmi les agents modificateurs de la douleur ;

— De leur mode d'action sur le système nerveux autonome et cérébro-spinal ;

— Des rapports entre l'activité anesthésique et les propriétés physico-chimiques des solutions d'anesthésiques locaux.

— Des méthodes de mesure de leur toxicité et de leur activité anesthésique.

Deuxième partie. — Synthèse chimique de l'acide tropique, et de ses esters avec les amino-alcools anesthésiogènes constitutifs de la cocaïne, stovaïne, novocaïne, butelline.

Troisième partie. — Etude comparée physiologique, et physico-chimique de l'activité des corps ainsi préparés et des anesthésiques originaux, cocaïne, stovaïne, novocaïne, butelline, aux points de vue :

- Activité anesthésique ;
 - Toxicité ;
 - Activité sur le système nerveux autonome.
- Conclusions.

Avant d'entreprendre l'exposé de ce travail, nous prions notre Maître, M. le Professeur MOREL, de bien vouloir en agréer l'hommage. Nous lui devons le meilleur de notre formation chimique. Comme préparateur de recherche, soutenu par ses encouragements et bien souvent éclairé par ses vastes horizons biologiques, nous sommes entré dans la voie pharmacologique expérimentale. Qu'il veuille bien ne voir là qu'un faible tribut de notre vive gratitude et de notre attachement affectueux et dévoué.

Si nous avons pu évoluer parmi les difficultés de l'expérimentation et de l'interprétation physiologique, nous le devons à la bienveillance inlassable de M. le Professeur CARDOT. En nous admettant dans son laboratoire pour la partie physiologique de ce travail, il nous a favorisé de son étonnante érudition mise au service d'un pénétrant esprit critique. Très flatté d'être au nombre de ses élèves, nous lui en gardons une reconnaissance très grande.

Mlle BACHRACH, chargée de cours à la Faculté des Sciences, a bien voulu s'intéresser à nos recherches et nous communiquer maintes techniques précieuses, nous lui adressons nos très respectueux remerciements.

PREMIÈRE PARTIE

L'ANESTHÉSIE LOCALE

CHAPITRE PREMIER

ANESTHÉSIE ET ANESTHÉSQUES LOCAUX

I. — Avant la découverte de la cocaïne ⁽¹⁾

Notre sentiment se refuse à faire un retour sur ce qu'a pu être l'intervention chirurgicale jusqu'à la découverte des anesthésiques généraux : éther, chloroforme...

« Pour celui qui veut voir et qui sait voir, la souffrance physique est une effroyable chose, une rançon terrible de la perfection glorieuse de nos sens (2) » ; mais la volonté divine mit aussi en germe dans le cœur de l'homme la charité, et, avec elle, cette intuition qui l'aidait dans son génie expérimental naissant à distinguer parmi les herbes celles dont l'infusion avait le pouvoir d'effacer dans le sommeil ou dans la mort la douleur, cet apanage de la vie.

Cependant, sans s'arrêter à la pierre de Memphis des Egyptiens qui, selon HUSEMANN, n'a existé que dans l'imagination de PLINE, ni aux breuvages thébaïques stupéfiants qui amenaient le blessé au bord du tombeau et dont l'habileté de l'opérateur était la meilleure sauvegarde, les anciens avaient reconnu

(1) H. BRAUN. *Die Ärtliche Betäubung*, 7^e édit., 1925, Leipzig.

(2) R. LERICHE. Le chirurgien devant la douleur. *Revue de l'Université de Lyon*, mai 1928.

à la compression et à la ligature la propriété de conférer un certain degré d'anesthésie locale ; ces méthodes d'anémie utilisées par les médecins arabes furent en usage jusqu'au début du dernier siècle et perfectionnées par le vidage du sang à l'aide de la bande d'ESMARCH.

Au début du XVI^e siècle, Marco Aurélio SEVERINO découvre l'action anesthésique du froid, Thomas BARTHOLINUS l'applique, mais l'oublie l'efface. LARREY, amputant à -19° sur le champ de bataille d'Eylau, rapporte que la sensibilité du membre a disparu, et MORICHEAU-BEAUPRÉ lui fait écho au cours de la campagne de Russie. Mieux que la température ambiante, le froid provoqué par l'évaporation localisée de liquides très volatils ou l'application de mélanges réfrigérants, se révèle comme un adjuvant précieux de l'intervention indolore. ARNOTT (1848), GUÉRARD, RICHET (1854) et surtout RICHARDSON (1866), le font entrer en petite chirurgie ; il y garde actuellement une place honorable.

Le gaz carbonique se révèle quelque peu anesthésique à PERCIVAL, en 1772, en insufflation sur les ulcères douloureux ; mais transporté dans le domaine chirurgical, il n'en reste que le souvenir des insuccès.

Les anesthésiques généraux font leur apparition avec le protoxyde d'azote de H. DAVY, en 1799 ; après des fortunes diverses, celui-ci recule devant l'éther qui s'impose entre les mains de JACKSON et de MORTON (1841-1842). FLOURENS, à Paris, sur l'animal, et SIMPSON, à Edimbourg, sur l'homme, en 1847, amènent le chloroforme sur le même plan. Le chlorure d'éthyle, grâce à FLOURENS, simultanément, prend place parmi cette brillante cohorte mais ne connaîtra le succès que beaucoup plus tard.

Si les anesthésiques généraux qui transformèrent la chirurgie ne chargeaient leur passif de quelques accidents retentissants et de la difficulté de leur emploi dans certaines interventions, l'idée de faire de l'anesthésie locale ne se serait pas imposée avec la même vigueur.

Dans cette voie, la découverte de l'injection hypodermique, par WOOD, en 1853, au moyen de l'aiguille creuse, marque la première étape de l'anesthésie locale moderne. L'injection sédative de morphine est encourageante. Ch. HUNTER pense intro-

duire par cette voie le chloroforme ; mais les propriétés anesthésiques locales fugaces sont trop effacées par l'extraordinaire irritation douloureuse au niveau de l'injection et ici se révèle la différence essentielle entre les anesthésiques généraux et locaux.

1860 ! c'est, avec la découverte de la cocaïne, l'ère moderne de l'anesthésie locale et l'impulsion extraordinaire qui fait s'épanouir la pharmacodynamie.

II. — Les anesthésiques locaux chimiques

Ce n'est pas le lieu de rappeler le rôle joué par l'*érythroxyton coca* dans la vie des peuples du Pérou et de la Bolivie, où cet arbre était considéré comme un don des dieux, rassasiant les affamés, infusant de nouvelles forces aux épuisés, versant l'oubli aux affligés. Ces remarquables propriétés, autrefois exploitées par les rois des Incas, fournirent de belles recettes à leurs successeurs, les Espagnols, et ne manquèrent pas d'attirer l'attention des voyageurs qui les signalent (TSCHUDI et POPPIG) (1836).

SCHERZER, en 1857, envoie une quantité considérable de la précieuse feuille en Europe, dont un lot important échoie à WÖHLER, à GÖTTINGEN. Ses élèves NIEMANN et LOSSEN en extraient la cocaïne en 1860.

SCHERZER, en mastiquant la feuille de coca, observe la disparition des sensations linguales. Cette propriété anesthésique locale se retrouve beaucoup plus marquée dans l'érythroxyline que l'on a pu en extraire (GARNECKE 1855, PERCY 1857) et encore à un degré plus élevé dans la cocaïne elle-même (NIEMANN 1860, MORENO Y MAIZ 1868, VON ANREP 1879).

V. ANREP constate que, appliquée sur la peau, la cocaïne rend une piqûre indolore, et instillée dans l'œil provoque une forte mydriase ; COUPARD et BORDEREAU, en 1880, signalent en outre la disparition du réflexe palpébral chez l'animal.

FAUVEL, en 1884, utilise dans les affections du larynx et du pharynx l'anesthésie produite par la cocaïne. La même année,

les ophtalmologistes KOLLER et KÖNIGSTEIN font sur l'œil des opérations indolores : l'anesthésie de surface est créée.

Les succès de la cocaïne se multiplient : CORNING 1885, ROBERTS, LANDERER, DUJARDIN-BEAUMETZ..., injectent le produit dans la profondeur des tissus, réalisant ainsi des interventions profondes : c'est l'anesthésie par infiltration qui sera codifiée quelques années plus tard par RECLUS 1890 et par SCHLEICH.

HALSTEDT, en 1885, adapte à l'extraction dentaire la remarque de CORNING selon laquelle l'injection de chlorhydrate de cocaïne dans le voisinage du nerf abolit en lui la conduction et la sensibilité ; il fait de l'anesthésie de conduction en injectant le tronc du nerf sous-orbitaire.

CORNING encore, injecte à un chien puis à un homme une solution de chlorhydrate de cocaïne à 2% entre les apophyses épineuses de la colonne lombaire : les membres inférieurs devenaient insensibles. BIER, en 1899, réalise la première anesthésie rachidienne : la solution de cocaïne injectée dans le sac lombaire, interrompt la conduction des troncs nerveux de la queue de cheval ainsi que des racines des nerfs spinaux avec lesquelles elle entre en contact ; il suit la marche ascendante de l'insensibilité, puis de l'abolition de la motilité, et enfin leur retour.

L'extension de l'anesthésie locale sous ces différentes formes a démontré par la suite qu'il était nécessaire de tenir compte de certaines règles que l'expérience imposa, pour obtenir, d'une part, une anesthésie suffisante, et, d'autre part, éviter les accidents d'intoxication. Ces derniers, assez fréquents, suscitèrent la recherche d'anesthésiques locaux nouveaux. Les essais pharmacologiques les classent d'après leur pouvoir anesthésique envisagé en surface et en conduction, leur toxicité, leurs propriétés irritantes et secondaires.

L'idée directrice de la préparation de corps doués de propriétés anesthésiques a son origine dans la connaissance de la constitution de la cocaïne.

COCAINE

WILLSTAETTER complète les travaux de EINHORN, LADENBURG, MERLING et établit la formule de constitution de la cocaïne qu'il confirme par la synthèse (3).

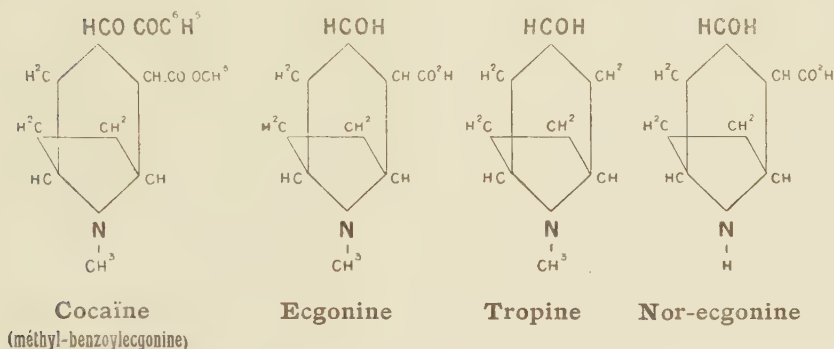
La molécule dérive d'un noyau saturé — noyau tropa-
nique — dans lequel on peut voir deux noyaux à trois sommets
communs : noyau pipéridinique et noyau pyrrolidinique.

La cocaïne possède inclus dans ce noyau :

1° Un azote aminé qu'une méthylation rend tertiaire ;

2° Une fonction alcool secondaire qui est éthérifiée par
l'acide benzoïque ;

3° Sur ce noyau est greffée une fonction acide éthérifiée
par l'alcool méthylique (méthyl carboxylée).



Quelques modifications chimiques peuvent simplifier cet
alcaloïde et en faire sortir un squelette intéressant pour établir
des rapports de similitude.

Un traitement par l'acide chlorhydrique en solution aqueuse
concentrée, saponifie les deux fonctions esters. Ainsi dépouillé,
le corps nouveau, à la fois acide et alcool — l'ecgonine — se ré-
vèle très voisin de la base tropine. Cette dernière correspond à l'ec-
gonine privée de sa fonction acide et elle est le noyau de l'alca-
loïde atropine, essentiellement mydriatique par paralysie du sys-
tème parasympathique.

Une oxydation convenable enlève aux deux bases, tropine et
ecgonine, le groupe méthyle CH^3 fixé à l'azote, et les nouveaux

(3) Bibliographie dans HENRY. *The Plant Alkaloids*, 2^e édit., 1924, Lon-
don-Churchill.

corps, nor-tropine et nor-ecgonine, ainsi obtenus, s'offraient aux chimistes pharmacologues pour les inviter à déterminer l'importance relative des différentes fonctions de la cocaïne dans son pouvoir anesthésique et aussi tenter de les modifier pour en obtenir des améliorations.

De l'ensemble des travaux considérables (4) entrepris dans cette voie, on peut, avec FOURNEAU (5), tirer les conclusions suivantes :

La fonction acide ainsi que la fonction alcool de la nor-ecgonine doivent être étherifiées pour conserver le pouvoir anesthésique ;

La fonction acide peut être étherifiée par un alcool quelconque (POULSSON) (6) méthylique, éthylique, propylique... [sauf de la série benzylique (Gray)], sans grandes modifications, ces dérivés sont même plus irritants que la cocaïne.

L'étherification de la fonction alcool de l'ecgonine par un acide peut, suivant les cas, modifier grandement les propriétés anesthésiques : les acides gras la suppriment, la plupart des acides aromatiques expérimentés par P. EHRLICH : isatropique, cinnamique, phtalique, phénylacétique, sont peu intéressants. Seul, l'éther phénylacétique de la méthylecgonine est anesthésique, mais moins que l'éther benzoïque (cocaïne). Au point de vue toxicité, à part l'éther isatropique (truxilline), qui est beaucoup plus toxique, avec les autres dérivés la toxicité s'abaisse.

Quant à la fonction aminée — sauf en ce qui concerne la toxicité (ceux de la nor-ecgonine étant plus toxiques), elle peut être indifféremment secondaire ou tertiaire, mais non quaternaire.

Bien d'autres modifications ont été apportées à la molécule — création de fonctions : *oxy, nitro, chloro, amino*, et dérivés, déshydratation partielle (*anhydro-ecgonine*) sans rien produire d'intéressant.

Par contre, EINHORN, chauffant avec les alcalis l'ecgonine

(4) Bibliographie dans FRAENKEL. *Die Arzneimittelsynthese*, 5^e édit., 1927, J. Springer, Berlin.

(5) E. FOURNEAU. Les anesthésiques locaux. *Rev. Gén. des Sciences*, 1904, t. 15, p. 851.

(6) POULSSON. *Archiv. f. exp. Path. u. Phar.*, t. 27, p. 301.

(7) W. H. GRAY. *J. Chem. Soc.*, 1925, t. 127, p. 1150.

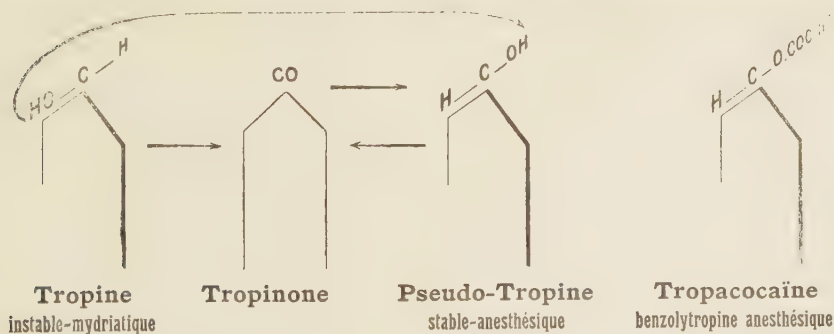
dérivée de la cocaïne naturelle lévogyre (*l. cocaïne*) constate une transformation, qui par retour à la cocaïne, aboutit à la cocaïne dextrogyre (*d. cocaïne*). Avec la *d. cocaïne* de synthèse, la sensibilité disparaît régulièrement plus vite qu'avec la *l. cocaïne* naturelle ; l'anesthésie est plus intense, mais aussi plus fugace (POULSSON).

TROPACOCAÏNE

Cette influence de l'isomérisie optique est encore beaucoup plus marquée dans un autre alcaloïde isolé des feuilles d'un cocalier de Java par GIESEL en 1891 : la tropacocaïne. Celui-ci est plus fortement anesthésique que la cocaïne, moins toxique, mais n'est pas mydriatique (8).

LIEBERMANN lui a reconnu la même formule brute qu'à la benzoyltropine. Mais par l'hydrolyse, il donne de l'acide benzoïque et un alcool basique isomère de la tropine (base de l'atropine) : la pseudo-tropine.

WILLSTAETTER, avec son génie pénétrant, a reconnu que la tropine et la pseudo-tropine étaient respectivement les formes *cis.* et *trans.* du même alcool. L'oxydation de ces deux alcools conduit à la même cétone : la tropinone. Mais l'hydrogénation inverse de la tropinone ne donne que l'alcool correspondant à la pseudo-tropine. Enfin, par chauffage avec l'amylate de sodium, la tropine s'isomérisie en pseudo-tropine. Le chauffage à haute température et sous pression avec des alcoolates alcalins ou terreux de la *l. ecgonine* conduit aussi à la pseudo-tropine, par perte du carboxyle acide et isomérisation de la fonction alcool.



(8) CHADBOURNE. *Brit. Med. J.*, 1892, p. 402.

Ainsi donc, la *pseudo-tropine* est l'isomère stable de la *tropine*.

La *benzoyl-tropine* n'est que faiblement anesthésique, mais mydriatique ; l'activité mydriatique est renforcée par éthérification avec les acides : mandélique (homatropine) et tropique (atropine).

La *benzoyl-pseudo-tropine* est fortement anesthésique et pas mydriatique, pas plus que les éthers du même alcool avec les acides mandélique et tropique.

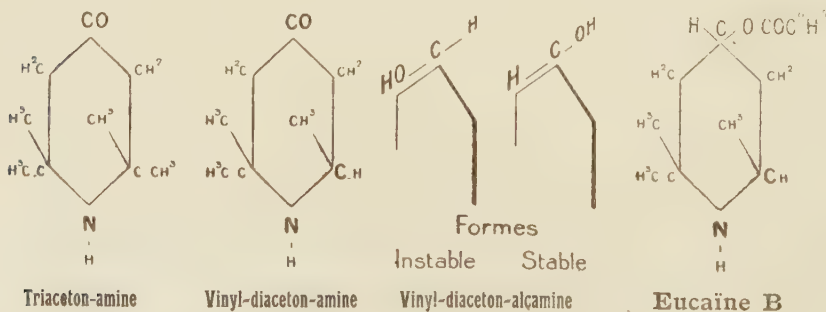
La tropine (forme instable) est mydriatogène, la *pseudo-tropine* (forme stable) est anesthésiogène.

Ces travaux remarquables sur la constitution des alcaloïdes, dont beaucoup conservent encore leur secret, tinrent en éveil l'attention des chimistes.

EUCAINES

FISCHER (1883) fut frappé de la ressemblance entre la base tropine, récemment isolée par KRAUT et LOSSEN et la *triacétonamine* préparée par HEINTZ par réaction de l'ammoniaque sur l'acétone. Celui-ci lui avait reconnu un cycle pipéridinique et une fonction cétonique que l'hydrogénation ramène à l'alcool, la *triacétonalcamine*. Cette similitude entre les deux bases se poursuit dans leurs éthers avec l'acide mandélique qui, dans les deux cas, donne un mydriatique.

L'alcaloïde de synthèse est-il capable de présenter comme les bases, tropine et pseudo-tropine, des phénomènes d'isomérisie ?



HARRIES (9) le démontre à partir de la *vinylodiacétoneamine* que HEINTZ obtint par chauffage de la diacétoneamine avec l'acétaldéhyde. Cette cétone réduite en alcool : *vinylodiacétonealcamine*, directement, ou en passant par le détour de l'oxime, puis de l'amine, traitée par l'acide azoteux, aboutit à deux produits différents, isomères l'un de l'autre avec forme stable et forme instable transformable par chauffage, comme WILLSTÄETTER le fit pour la tropine, en la forme stable.

Cette vinylodiacétonealcamine méthylée à l'azote et éthérifiée par l'acide mandélique ou l'acide benzoïque donne pour les deux isomères des éthers qui répètent les contrastes de ceux des bases tropine et pseudo-tropine.

Sa forme stable parallèlement à la pseudo-tropine donne avec l'acide phénylglycolique (acide mandélique) un éther non mydriatique, avec l'acide benzoïque un éther fortement anesthésique dont le chlorhydrate est l'Eucaine B, comparable à la tropacocaïne.

La forme instable analogue à la tropine donne avec l'acide phénylglycolique un mydriatique puissant : l'Euphtalmine, très voisin de l'homatropine.

Ainsi, s'affirmaient presque en même temps les propriétés physiologiques dominantes de ces anesthésiques locaux nouveaux, l'extension de leur usage et l'essentiel de leur constitution dans ses rapports avec l'activité anesthésique :

1° Nécessité de l'éthérification d'une fonction alcool appartenant à un squelette aminé, qui pouvait ne pas être bicyclique et signification spéciale de quelques acides éthérifiants ;

2° Inutilité d'une fonction acide ;

3° Importance extraordinaire de l'orientation stérique de la molécule et spécialement de la fonction ester.

A partir de ce moment, c'est la course éperdue vers de nouveaux anesthésiques locaux dans l'espoir d'aboutir à ce corps idéal, encore à trouver, et dont les caractéristiques sont si bien exposées par FOURNEAU (10) :

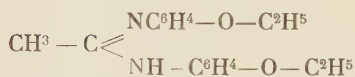
(9) HARRIES. *Annalen*, 1897, t. 296, p. 328.

(10) FOURNEAU. *Préparation des médicaments organiques*, p. 94, Bailière, Paris, 1921.

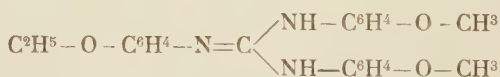
- « Un bon anesthésique, en effet, doit être :
- « 1° Très soluble dans l'eau ;
 - « 2° Stérilisable (en solution aqueuse par la chaleur) ;
 - « 3° Presque insipide ;
 - « 4° Très peu toxique ;
 - « 5° Il ne doit pas donner de sensation de cuisson quand on l'instille sous les paupières ou qu'on l'injecte sous la peau ;
 - « 6° Il doit avoir une forte action anesthésique à la fois profonde et progressive, non brutale ;
 - « 7° Il ne doit pas altérer les fibres nerveuses d'une façon permanente et doit disparaître sans laisser de traces ;
 - « 8° Il doit avoir une action vasoconstrictive manifeste et anémier les régions et les muqueuses avec lesquelles il vient en contact ;
 - « 9° Son prix ne doit pas être prohibitif ;
 - « 10° Il ne doit pas précipiter les sels des métaux lourds (mercure). »

**

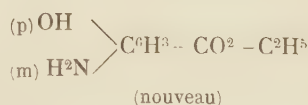
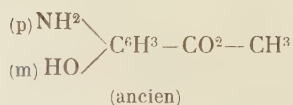
Les dérivés de l'aniline ayant montré à côté de leurs propriétés antipyrétiques quelque pouvoir anesthésique, on s'est adressé à eux soit dans l'architecture de la base hydroxylée, soit dans celle de l'acide étherifiant ; une discrimination heureuse en a retiré :



Holocaïne



Acœïne



Orthoformes



Anesthésine



Sкуроforme

L'**Holocaïne** (chlorhydrate de *p.* diéthoxyéthényldiphénylamidine), caustique, plus toxique que la cocaïne, usité en oculistique ;

Les **Acoïnes** : dérivés de l'oxyphénylguanidine ;

Les **Orthoformes** : éthers méthyliques de l'acide *p.* amino-*m.* oxybenzoïque pour l'ancien, et de l'acide *m.* amino-*p.* oxybenzoïque pour le nouveau, excellents anesthésiques de conduction devant être mis au contact de la fibre sensitive, mais très peu solubles. A cette série, se rattachent les simples éthers de l'acide *p.* amino-benzoïque : éthylique (**Anesthésine**), propylique (**Propesine**), isobutylique (**Cycloforme**), butylique (**Scuroforme**).

ETHERS D'AMINO-ALCOOLS : STOVAINE

Il appartenait à FOURNEAU (11), en 1904, de simplifier la formule des anesthésiques et de la ramener à ses éléments reconnus essentiels : amine, alcool, puisque le noyau pipéridinique n'est pas indispensable ainsi que le prouve la constitution de la tropacocaïne et qu'il semble apporter avec lui une certaine toxicité. Les rendements peu encourageants, chimiques ou physiologiques, des *éthers des amino-acide-alcools* (diméthyl-amino-lactique ou diméthyl-amino-phényllactique) lui font abandonner la fonction acide et l'orientent vers les *amino-alcools*. La voie était nouvelle, un petit nombre seulement de ceux-ci était connu. La réaction de GRIGNARD devait en permettre le développement en rendant aisée la préparation des halohydrines d'alcool ; celles-ci, par réaction avec l'ammoniaque ou les amines, conduisent aux amino-alcools.

TIFFENEAU (12) faisant agir l'acétone monochlorée ou ses homologues sur les organo-magnésiens, selon la découverte de GRIGNARD, donne le premier mode pratique d'obtention des halohydrines à fonction alcool tertiaire. KLING prépare quelques halohydrines à fonction alcool secondaire par la réaction de

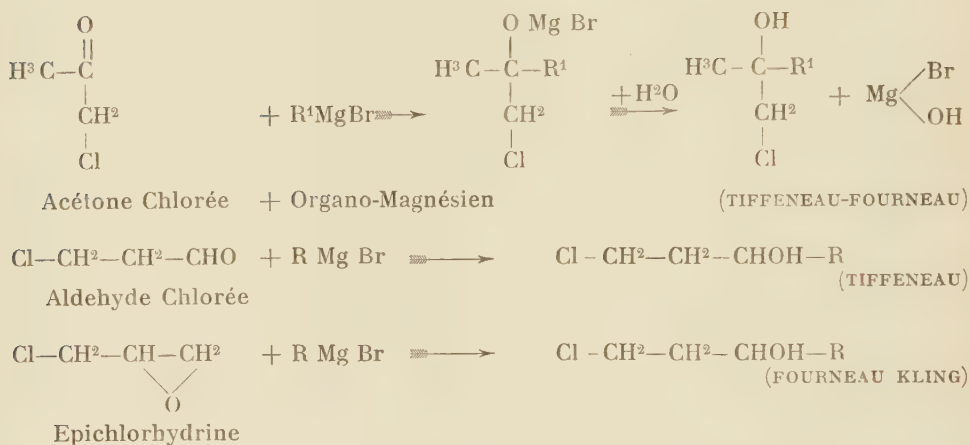
(11) E. FOURNEAU. *J. de Pharm. et de Chim.*, 1910 (7), t. 2, p. 56-109 (Bibliographie).

(12) TIFFENEAU. *C. R. Acad. d. Sciences*, t. 134, p. 774.

GRIGNARD appliquée aux épichlorhydrines, mais uniquement dans la série aromatique.

FOURNEAU, plus régulièrement, obtient ces halohydrines d'alcool secondaire à partir des aldéhydes chlorées (acroléine chlorée).

Réactions de GRIGNARD



GAULT (13) aboutit aux amino-alcools primaires par réduction des éthers dialkylaminés selon la méthode de BOUVEAULT et BLANC.

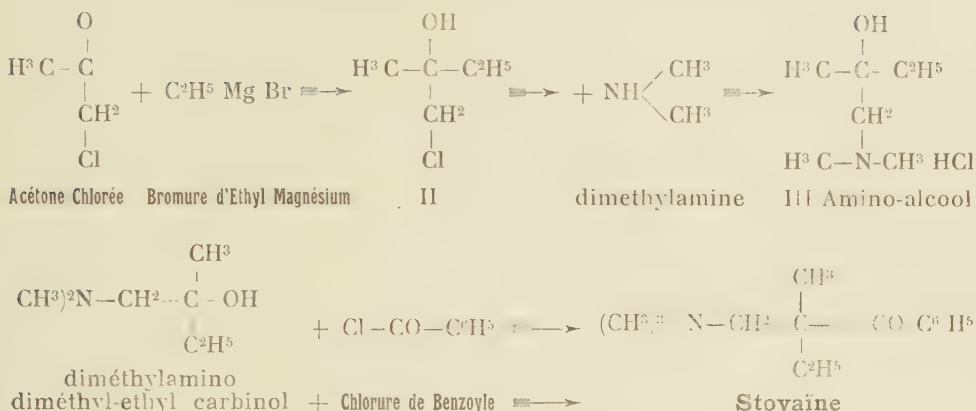
Depuis ces travaux initiateurs, les techniques se sont multipliées ainsi que les brevets que prend chaque usine de produits chimiques (14).

En 1904, les amino-alcools à fonction alcool tertiaire sont les plus commodes à préparer et réalisant les conceptions théoriques de FOURNEAU, la plupart à l'état d'éthers benzoïques, ont des propriétés anesthésiques très marquées. FOURNEAU en retient un, de constitution assez simple, de réalisation et de présentation commodes, le chlorhydrate de l'éther benzoïque du diméthylamino-diméthyléthylcarbinol sous le nom de **Stovaine**.

(13) GAULT. *Bull. Soc. Chim.*, 1908, p. 367, t. 3 [4].

(14) FRAENKEL. *Loc. cit.*

Synthèse de la Stovaïne - FOURNEAU



Les travaux de FOURNEAU et de TIFFENEAU eurent un retentissement très grand : ils permettaient d'obtenir des effets anesthésiques aussi considérables que ceux de la cocaïne, avec une toxicité de beaucoup inférieure et un squelette très simple et facilement modelable.

De plus, le *carbone asymétrique*, porteur de la fonction alcool tertiaire dans l'amino-alcool de la stovaïne, conditionne deux isomères que FOURNEAU et RIBAS ⁽¹⁵⁾ viennent d'isoler. REGNIER a constaté que la *d.* stovaïne est 5 fois plus active sur le nerf sensitif que la *l.* stovaïne.

Dans la série des amino-alcools à fonction alcoolique primaire, on peut distinguer deux séries : l'une où les fonctions amine tertiaire et alcool sont en 1-2 type novocaïne ⁽¹⁶⁾, l'autre où ces mêmes fonctions sont en 1-3 (type apothésine, butelline, tutocaïne...).

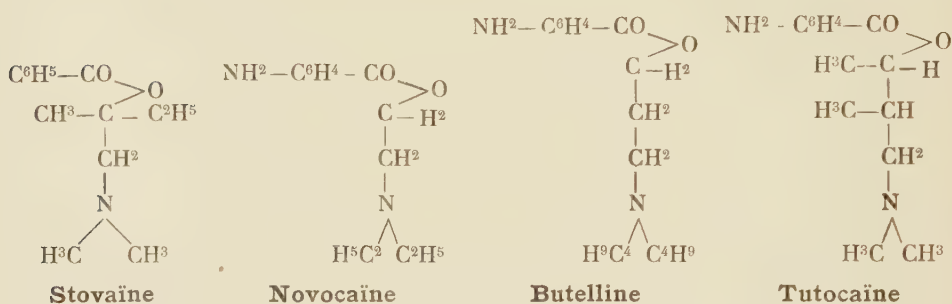
Les travaux effectués dans la série des amino-alcools 1-3 ont leur origine dans l'observation de FOURNEAU et de EINHORN, que les sels des dérivés acidylés de ces amino-alcools 1-3 sont neutres au tournesol, tandis que ceux des amino-alcools 1-2 sont acides et plus irritants ⁽¹⁷⁾.

(15) FOURNEAU et RIBAS. *Bull. des Sc. Pharm.*, 1928, t. **35**, p. 273.

(16) EINHORN. *Liebigs Ann.*, 1909, t. **371**, p. 125.

(17) TIFFENEAU. *Paris Médical*, 1928, t. **18**, p. 541.

La **Novocaïne** : chlorhydrate du *p.* aminobenzoate de diéthylaminoéthanol, est un excellent anesthésique de conduction, très diffusible mais facilement fixé par l'adrénaline, et de toxicité assez faible, très largement employé en anesthésie rachidienne. Sur cet anesthésique se boucle le circuit qui va de l'orthoforme aux amino-alcools. A l'encontre de l'éther *p.* aminobenzoïque, l'éther benzoïque de ce même diéthylaminoéthanol est à peine doué de propriétés anesthésiques.



Les anesthésiques plus récents de la série 1-3 : **Butelline** (Usines du Rhône) : sulfate du *p.* aminobenzoate de di(*n*) butylaminopropanol, **Apothésine** : cinnamate du diéthylaminopropanol (PARKE et DAVIS), **Tutocaïne** : chlorhydrate du *p.* aminobenzoate de diméthylamino-méthylbutanol secondaire (BAYER), ont des propriétés anesthésiques très marquées que RÉGNIER (18) a comparées d'une façon très précise.

On a de même préparé les éthers aminobenzoïques des amino-alcools 1-4 et 1-5 qui ne sont pas plus actifs que les précédents (19).

Un autre démembrement de la molécule anesthésique est tenté par MACHT (20) en 1918. Il constate que l'*alcool benzylique* est un anesthésique des muqueuses de très faible toxicité, dont l'homologue, le phényl-éthanol (21) (essence de rose), est plus

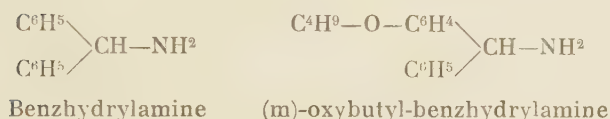
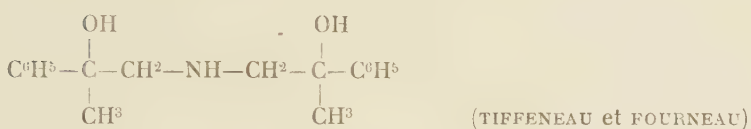
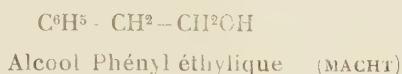
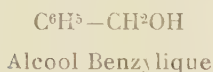
(18) RÉGNIER. *Thèse, Médecine*, Paris, 1929, Brulliard, édit., Saint-Dizier.

(19) SACKS. *J. Lab. Clin. Med.*, 1927, t. **13**, p. 281.

(20) MACHT. *J. of Pharmacol., a, Exp. Ther.*, 1918, t. **12**, p. 263 ; 1919, t. **13**, 495-513.

(21) HJORST a. KAUFMANN. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1920, t. **17**, p. 74.

actif, plus stable et d'une solubilité suffisante pour l'usage thérapeutique. Cependant leurs éthers benzoïques sont encore supérieurs (22).



OGATA (23), en 1920, signale les propriétés anesthésiques locales d'un certain nombre d'amines : primaires, secondaires, tertiaires, et entre autres de la *benzhydramine*.

TIFFENEAU, FOURNEAU et leurs collaborateurs (24) étudient les dérivés mono et dialcoylés des benzhydramines dont les propriétés anesthésiques croissent avec la richesse en carbone du radical alcoylé, et diminuent avec leurs ramifications. La position *ortho* de l'alcoyle favorise l'action sur le nerf moteur, la position *meta* avantage le pouvoir anesthésique sur la cornée. Tous ces corps ont à peu près la même toxicité. Ainsi le dérivé mono (m) oxybutylé est 15 fois plus actif que la cocaïne, et environ 1,5 fois plus toxique ; le dérivé méthylé a la même toxicité, mais est 2 fois moins actif.

Enfin, tandis que les amino-alcools du type stovaïne, novocaïne, butelline sont par eux-mêmes dépourvus de propriétés

(22) HJORST a. KAUFMANN. *J. of Pharmacol. a. Exp. Ther.*, 1919, t. **14**, p. 211 ; 1920, t. **15**, p. 129.

(23) OGATA. *Chem. Abstr.*, 1920, t. **40**, p. 3476.

(24) TIFFENEAU, FOURNEAU, ORHEKOFF, SALLE et TORRÈS. *Bull. Soc. Chim*, 1925, t. **37**, p. 973.

TIFFENEAU. *J. de Pharm. et Chim.*, 1925 (8), t. **1**, p. 576.

SALLÉ. *Thèse Pharm.*, Paris, 1925-1926.

VALLETTE. *Thèse Pharm.*, Paris, 1926.

RÉGNIER et VALETTE. *Bull. Sc. Pharm.*, 1926, t. **33**, p. 91-148.

anesthésiques qu'ils n'acquièrent que par éthérification, FOURNEAU et TIFFENEAU ont mis en évidence un pouvoir anesthésique notable dans les *aminoglycols tertiaires* symétriques. Ceux-ci sont assez difficiles à préparer.

Ainsi se prouve le caractère non nécessaire de la fonction ester.

Ayant très superficiellement effleuré ce chapitre de pharmacodynamie, pour en montrer les grandes étapes, ce n'est qu'un répertoire aussi complet que celui de FRAENKEL ou de HEFTTER qui permet d'en suivre pas à pas l'évolution si diverse. Dans le si distingué « *Traité de Pharmacie Chimique* » de LEBEAU et COURTOIS (25), nous pouvons nous rendre compte de ce qu'il en émerge encore.

Est-il possible, en jetant un regard sur le chemin parcouru depuis la découverte de la cocaïne, d'en induire une directive pour des recherches nouvelles.

A vrai dire, la synthèse chimique n'a pas détrôné la nature, et la cocaïne, la tropacocaïne, la pseudo-cocaïne gardent leurs avantages physiologiques ; cependant la concurrence sur des bases économiques et surtout dans des spécialisations chirurgicales, a donné aux anesthésiques locaux de synthèse : stovaïne, novocaïne, butelline, orthoforme..., une place de premier plan dans les applications pratiques.

En somme, les anesthésiques locaux se trouvent dans un grand nombre de familles chimiques. Certains éthers d'aminos-alcools sont anesthésiques localement à un très haut degré, mais de simples alcools comme l'alcool benzylique, des amines comme l'aminopyridine ou les benzhydrylamines le sont aussi. Combien cela nous éloigne de la systématisation d'EHRlich (26), l'amine jouant le rôle capital anesthésiogène et le groupe benzoylé le rôle de crampon ou d'anesthésiophore !

Et très justement Fourneau attire à nouveau l'attention quelquefois distraite par la spéculation chimique, sur les fac-

(25) LEBEAU et COURTOIS. *Traité de Pharmacie Chimique*, 1929, Paris, Masson.

(26) EHRlich. *Berichte*, 1894, p. 1870.

teurs physiques de l'anesthésie et en particulier sur le coefficient de partage de H. MEYER et OVERTON. Celui-ci doit probablement être diversement influencé par les modifications que les chimistes font subir à la molécule. Mais ce ne doit être là qu'un côté de la question ainsi que nous le verrons dans un rapide exposé des théories de la Narcose.

Est-ce dans le sens d'une modification des propriétés physico-chimiques qu'il faut concevoir les quelques règles que l'expérimentation a permis de déduire sur la variation des propriétés anesthésiques locales en fonction de la constitution chimique ?

« Aucun amino-alcool (monoatomique), aucun éther d'aminooxyacide n'est anesthésique par lui-même, l'éthérification de la fonction alcool est essentielle » (FOURNEAU) (27). Parmi les acides éthérifiants, les acides aminobenzoïque et benzoïque se classent en tête ; cependant, pour les autres, CANO et RANEDO (28) ont cru remarquer l'influence favorable de l'accroissement du nombre des atomes de carbone.

FOURNEAU et BILLON pensent que les dérivés des *alcools tertiaires* sont plus actifs que ceux des alcools isomères, primaires et secondaires, EINHORN croit le contraire.

Quant à la position de la fonction alcool par rapport à l'azote, d'une importance assez faible en ce qui concerne la propriété anesthésique, elle est plus considérable au regard de propriétés secondaires, telles que : irritation des tissus, solubilité, aptitude à la cristallisation.

La synthèse chimique a réalisé dans ce domaine trop de corps intéressants pour qu'on la critique, mais il faut bien reconnaître que c'est encore la nature qui lui sert de guide.

Si l'on connaissait l'essence du fonctionnement nerveux et l'action des anesthésiques sur celui-ci, il semble peut-être qu'il serait plus aisé de concevoir l'idée créatrice de la structure chimique, la mieux adaptée.

Essayons plus simplement de situer à l'heure actuelle les connaissances acquises sur l'action physiologique des agents

(27) FOURNEAU. *Préparation des médicaments organiques*, p. 92.

(28) CANO Y RANEDO. *Anales Sociedad Española de física y química*, 1920, t. 18, p. 184.

pharmacologiques modificateurs de la douleur et plus particulièrement des anesthésiques locaux sur les propriétés essentielles du nerf. Au préalable, examinons le chemin parcouru par l'influx douloureux depuis son origine jusqu'à sa perception consciente.

CHAPITRE II

LES VOIES SENSITIVES

Une évolution assez récente de la physiologie a élargi les conceptions anciennes des voies sensitives. Actuellement, il est de plus en plus admis que l'excitation adéquate qui deviendra sensation douloureuse est reçue et chemine non seulement par les voies sensitives du système nerveux de relation, mais encore par les voies du système nerveux autonome ou neuro-végétatif. A cette dernière conception ont beaucoup contribué les anesthésiques locaux, c'est une raison pour s'y attarder un peu.

I. — Les voies sensitives du système nerveux de relation.

Schématiquement, l'influx sensitif, pour devenir conscient, et transmettre ce que nous convenons d'appeler les sensations de chaud, de froid, de contact, de douleur... peut suivre différentes voies, l'une, principale, directe, *médullo-thalamo-corticale*, l'autre indirecte, passant par le cervelet, *medullo-cerebello-olivo-thalamo-corticale*.

A. — VOIE PRINCIPALE : Classiquement, trois neurones s'y superposent. Le neurone périphérique sensitif direct, dont le corps cellulaire se trouve dans le ganglion rachidien ou les gan-

glions homologues des nerfs craniens, recueille par son expansion dendritique l'impression périphérique, que le cylindraxe conduit à la moelle.

Si ce cylindraxe est long, il s'intègre aux cordons postérieurs de la substance blanche et remonte jusqu'aux noyaux bulbaires de GOLL et de BURDACH.

Si ce prolongement cylindraxile est court, ou moyen, il pénètre dans la colonne grise et appartient dès lors à la voie indirecte.

Notons déjà que d'après le schéma de VAN GEHUCHTEN les fibres longues qui prennent la voie directe sont affectées à la sensibilité profonde, les fibres courtes et moyennes de la voie indirecte à la sensibilité superficielle : tact, température, douleur.

De plus nous verrons que les anesthésiques locaux permettent une dissociation de ces diverses sensibilités périphériques.

Un deuxième neurone de relai, croisé, dont le corps se trouve dans les noyaux de GOLL et de BURDACH, transmet l'influx à partir de ces noyaux jusqu'à la couche optique. Ces fibres efférentes sont groupées en un faisceau : le ruban de REIL qui traverse la ligne médiane dans la moitié supérieure du bulbe, emprunte l'étage dorsal de la protubérance, grossi à ce niveau des fibres émanées des noyaux sensitifs hétéro-latéraux des nerfs craniens, puis passe par la calotte pédonculaire.

Enfin un troisième neurone direct dont le corps siège dans la couche optique transporte cet influx jusqu'à la zone sensitivo-motrice du cortex cérébral à travers le bras postérieur de la capsule interne.

B. — LA VOIE SENSITIVE INDIRECTE : Le neurone périphérique amène dans les cornes postérieures de la substance grise médullaire l'influx périphérique qu'un deuxième neurone transfère à l'écorce du vermis supérieur du cervelet (cellules de la colonne de CLARKE, faisceau cerebelleux direct, faisceau de GOWERS).

Un troisième neurone projette l'impression sensitive, du cortex cerebelleux sur l'olive cerebelleuse ; de là, elle est con-

duite à la couche optique à travers le pédoncule cérébelleux supérieur.

Enfin un cinquième neurone projette cet influx, du thalamus sur le cortex.

Sans entrer plus avant dans les discussions anatomo-cliniques qui entraînent la plupart des cliniciens à la suite de DEJERINNE, notons que d'après cet auteur les fibres de la sensibilité thermique et douloureuse ne passeraient pas par le cervelet (1).

II. — Voies sensibles du système nerveux organo-végétatif.

Constitué par une portion centrale, médullaire, ou axiale, et par une portion périphérique comprenant des ganglions spéciaux reliés, d'une part, à la portion centrale, et, d'autre part, à tous les organes et tissus du corps, le système nerveux autonome (LANGLEY) (2) ou holosympathique (LAIGNEL-LAVASTINE) peut être réparti sur trois plans.

Le plan profond forme une colonne de cellules, occupant la corne latérale de la substance grise médullaire. Cette colonne est discontinue, formée de trois segments : le segment moyen dorso-lombaire donne naissance aux rameaux blancs du sympathique vrai ou ortho-sympathique, les segments supérieur (cervical) et inférieur (pelvien) appartenant au parasympathique.

Le plan moyen, ou ganglionnaire, ou prévertébral, est constitué par autant de ganglions qu'il y a de nerfs rachidiens (sauf dans la région cervicale où ils sont fusionnés en trois groupes : ganglions cervical supérieur, moyen et inférieur), le ganglion étant situé au-dessous du nerf rachidien et reposant sur la face antéro-latérale du corps vertébral.

Le plan périphérique est viscéral, situé au pédoncule vascu-

(1) D'après GILIS. *Anatomie élémentaire des centres nerveux et du sympathique chez l'homme*, 1927, Paris, Masson.

(2) LANGLEY. *Le système nerveux autonome*. Traduction Tiffeneau, 1923, Paris, Vigot.

laire des viscères : plexus, cardiaque, coeliaque, mésentérique, aortico-rénal...

Ces trois plans sont reliés entre eux par des rameaux sympathiques, mais aussi parasympathiques et rachidiens.

Un rameau sympathique, *rameau communicant, myélinisé et blanc*, part de la colonne cellulaire médullaire et arrive au ganglion : on le dit *préganglionnaire*.

Du ganglion s'échappe vers les viscères, les vaisseaux, les nerfs, la peau, un autre *rameau, amyélinique et gris* : il est *postganglionnaire* et efférent. Ces fibres post-ganglionnaires efférentes grises se divisent en deux groupes, les unes allant directement au plan périphérique : vers la peau et les viscères ; les autres rejoignant le rameau communicant blanc, puis le nerf rachidien, et, à ce moment, se divisent en deux groupes : l'un qui continue son chemin vers les viscères, l'autre qui rejoint la moelle avec la racine postérieure du nerf rachidien ; ainsi parvient à la moelle l'incitation sensitive et vaso-motrice d'origine végétative.

Le parasympathique, plus spécialisé et moins diffusé que le sympathique, a une disposition assez analogue. Comme lui il prend son origine dans des noyaux de substance grise soit crâniens, soit pelviens, d'où les rameaux préganglionnaires souvent réunis en nerfs considérables vont rejoindre les ganglions de situation particulière à chaque nerf, et de là se distribuent aux viscères.

Tandis que la motricité sympathique est relativement connue (rythme cardiaque, sécrétion, vaso-motricité), tout ce qui touche à sa sensibilité est encore à l'état d'hypothèse. Cependant on peut admettre que l'impression végétative reçue par le neurone extra-axial médullaire, mêlé ou confondu avec les noyaux centraux de l'appareil sensitif de la vie de relation, arrive à l'écorce cérébrale, probablement dans la zone sensitivo-motrice de relation, car anatomiquement on ne connaît pas de centres corticaux sensitifs sympathiques.

La douleur viscérale. — A l'état normal, les viscères sont insensibles ; dans certaines conditions, ils deviennent le siège de sensations douloureuses. Il est connu que les excitants habi-

tuels du système nerveux cérébro-spinal : mécanique, chimique, thermique, électrique, sont inefficaces sur les viscères.

Pour expliquer ce fait, plusieurs théories ont été émises. Pour les uns, la douleur viscérale est strictement cérébro-spinale et d'origine séreuse (LENNANDER).

Pour d'autres, le sympathique serait l'intermédiaire entre les viscères et le système cérébro-spinal (MACKENZIE).

Enfin il a été opposé aux précédents la conception de la sensibilité autonome du sympathique (ROSS, HEAD, LEMAIRE, DANIELOPOLU).

I. — THÉORIE DE LENNANDER (3). — La peau et les séreuses, ou plutôt les sous-séreuses, sont les seuls collecteurs des impressions sensibles ; la peau étant réceptive à toutes les sensibilités, la séreuse uniquement à la douleur. Les viscères par eux-mêmes insensibles agiraient sur la peau ou les séreuses, par contact et pression, ou traction, ou torsion, ou distension... créant l'excitation douloureuse cérébro-spinale. L'inflammation, par la lymphangite, immobiliserait les nerfs sur les plans sous-jacents rendant les contacts inévitables.

On peut objecter à cette théorie que, surtout valable pour les organes intrapéritonéaux, elle ne tient pas assez compte de ce fait que ce sont surtout les ligaments mésentériques qui sont les plus sensibles mais aussi les plus vascularisés. Or, les vaisseaux ont bien une sensibilité cérébro-spinale, mais elle est certainement aussi sympathique. Malgré l'anesthésie rachidienne, ou la section des nerfs, les vaisseaux restent sensibles et douloureux, et cette sensibilité par voie sympathique, qui ne fait aucun doute dans la pensée de LERICHE et FONTAINE, serait d'origine intravasculaire. Ainsi donc la sensibilité des *mesos* pourrait, en partie au moins, appartenir à la voie sympathique.

II. — THÉORIE DE MACKENZIE. — Cliniquement, il est bien connu que les douleurs viscérales (dans les coliques hépatiques ou néphrétiques, l'appendicite, etc...), s'accompagnent de toute une symptomatologie cutanée : hyperesthésie, contracture..., qui

(3) LENNANDER. *Zentralblatt f. Chirurgie*, 1901, n° 8. — *Gazette des Hôpitaux*, 1906, p. 459-471.

ne correspond pas toujours à la projection des organes et qu'on ne peut rattacher à une lésion radiculaire.

MACKENZIE (4) conçoit le processus douloureux de la façon suivante : une incitation différente de celle, indolore et non perçue, qui résulte du fonctionnement normal des tissus, une incitation spéciale « *adéquate* » (spasme, distension, inflammation...) serait conduite à la moelle par le sympathique, raccordée à la voie cérébro-spinale sensitive, au niveau du ganglion spinal ou de la corne postérieure. Devenue consciente, elle serait attribuée au territoire cutané correspondant au segment médullaire qui, en réalité, a reçu la conduction sympathique douloureuse, et serait réfléchie sur cette région cutanée. Ainsi s'explique le *réflexe viscéro-sensitif* de MACKENZIE.

A ce territoire cutané d'emprunt, ou plutôt d'illusion, on a donné le nom de *dermatome*, ou de *neuromère*. Chaque viscère influence un dermatome et quelquefois un point très limité de celui-ci.

Les travaux chirurgicaux de LERICHE et FONTAINE (5) ont souvent apporté à cette conception la valeur d'expériences physiologiques d'ordre supérieur.

Nous sommes ici dans un domaine difficilement abordable au physiologiste de laboratoire : tout ce qui, dans l'élément douleur, ne peut être reporté en manifestations extérieures, enregistrables et mesurables, objectives en un mot, ne peut être objet d'étude sur l'animal.

De bon gré ou de mauvais gré, nous devons provisoirement nous incliner devant les résultats cliniques et thérapeutiques qui, parfois et surtout dans le domaine de l'anesthésie, ont favorablement devancé le laboratoire. Par ailleurs, ne sommes-nous pas souvent nous-mêmes nos propres sujets d'observation ?

Un autre caractère propre à la douleur viscérale, c'est le retentissement psychique qui l'accompagne (angoisse de l'angine de poitrine, mélancolie des affections gastriques..., impression de palpitation, de dyspnée douloureuse des affections car-

(4) MACKENZIE. *L'angine de poitrine*. Traduction Guillaume, Paris, Alcan, 1925.

(5) R. LERICHE. *Presse Médicale*, 20 avril 1927.

FONTAINE. *Gazette des Hôpitaux*, 3 septembre 1927.

diaques, faim ou satiété douloureuse dans les affections gastriques...).

III. — THÉORIE DE LA SENSIBILITÉ AUTONOME DU SYSTÈME VÉGÉTATIF. — ROSS, HEAD, LEMAIRE, DANIELOPOLU admettent que les ganglions sympathiques possèdent une sensibilité autonome donnant à la douleur viscérale son caractère particulier, mais évidemment se superposant à la douleur cérébro-spinale.

L'angine de poitrine trop fréquente et dont les crises, souvent très rapprochées, ont un caractère si unanime et si net, a été l'objet des vérifications thérapeutiques de ces conceptions.

C'est là le domaine médical des anesthésiques locaux qu'il est utile d'opposer au domaine chirurgical.

Anesthésiques locaux et douleurs viscérales

A. — Anesthésie paravertébrale. — DANIELOPOLU infiltre de novocaïne les troncs des 2^e et 3^e nerfs intercostaux d'un angineux : les douleurs précordiales et brachiales disparaissent, mais il persiste la sensation de palpitation : la sensation viscérale.

LERICHE (6) injecte de novocaïne le ganglion cervical inférieur d'un malade en état de crise d'angine de poitrine : la crise cesse. L'auteur l'interprète ainsi :

« Il y a donc sur la chaîne du sympathique cervical thoracique, un point dont le blocage anesthésique arrête un syndrome angineux en cours de développement, bien que ce blocage soit fait au-dessus de l'origine des rameaux communicants et n'interrompe pas la liaison avec la moelle. Donc, si l'excitation qui produit la crise angineuse naît au niveau de la région cardio-aortique, c'est probablement au niveau du ganglion inférieur qu'elle se réfléchit pour provoquer les sensations douloureuses précordiales et les irradiations douloureuses périphériques. »

Une particularité qui doit être signalée dans le blocage, par la novocaïne, de l'influx douloureux à un de ses relais : dans le ganglion sympathique prévertébral, est que celui-ci, au lieu

(6) Bibliographie in FONTAINE. *Traitement chirurgical de l'angine de poitrine*. Thèse de Méd., Strasbourg, 1925.

d'être temporaire comme dans l'anesthésie locale, persiste longtemps ainsi que l'ont signalé les auteurs qui l'ont fréquemment utilisé (LÆWEN, KAPPIS, MANDL, EPPINGER...) (7). Il y a là un point qui mérite d'attirer l'attention des pharmacologues : s'agit-il d'un tropisme remarquable de l'anesthésique, ou simplement d'un gros délabrement tissulaire provoqué par l'injection et qui correspond en fait à une ablation chirurgicale de celui-ci, ainsi que LÆWEN et GRAF l'ont signalé avec des injections de phosphate ou de bicarbonate de novocaïne.

B. — Anesthésie locale intradermique. — LEMAIRE (8) eut l'idée de substituer à l'action sédatrice de la glace qui n'intéresse, semble-t-il, que la sensibilité cutanée, l'injection sous-cutanée d'un anesthésique local, la novocaïne, dans les douleurs de la colique néphrétique. La technique améliorée consiste à infiltrer le derme de la région douloureuse que le malade désigne lui-même avec une solution de novocaïne à 0,5 %.

D'une façon générale, la méthode n'est efficace que dans les douleurs viscérales dont on admet la nature végétative ; les succès, d'après LEMAIRE, relèvent des douleurs cérébro-spinales à projection radiculaire subjective.

Ces faits d'observation clinique ont été diversement interprétés :

1° Selon LEMAIRE, la novocaïne, poison ascendant, diffusant le long du nerf sensitif cérébro-spinal, bloquerait la conduction de l'influx douloureux viscéral transmis par la voie sympathique au delà de l'articulation de celle-ci avec la voie sensitive cérébro-spinale ; ainsi serait supprimée la perception douloureuse en admettant la théorie du réflexe viscéro-sensitif de MACKENZIE.

2° VERGER (9) pense plutôt que l'influx douloureux viscéral arrive par la voie sympathique afférente au centre sympathique médullaire d'où il est réfléchi à la peau par la voie sympathique efférente, en un influx vaso-moteur. C'est cet influx vaso-moteur, dont l'action se ferait particulièrement sentir au niveau des arbo-

(7) Bibliographie in A. LICHTWITZ. *Les Algies viscérales*. Thèse Médecine, Paris, 1929.

(8) LEMAIRE. *Bull. Acad. de Méd. de Belgique*, 1926, t. 6 [5], p. 158 et 307. — *Annales de Soc. Scient. de Bruxelles*, 30 juin 1928.

(9) VERGER. *Gazette Hebd. d. Sc. Méd. d. Bordeaux*, 5 juillet 1927. — *J. d. Méd. de Bordeaux*, 10 mars 1928.

risations des nerfs sensitifs cérébro-spinaux, qui exciterait ceux-ci, donnant lieu à la perception consciente ordinaire. Ainsi l'articulation des voies sensitives végétative et cérébro-spinale se ferait non plus dans le ganglion spinal, mais à la peau. En faveur de cette interprétation plaide le fait qu'il n'a point été signalé d'action ascendante de la novocaïne, que d'autre part son action locale se trouve facilement expliquée et enfin que l'on connaît depuis longtemps les modifications vaso-motrices sédatives, des applications chaudes ou froides, ou du grattage hémmorrhagipare du prurit.

3° *Pour* SICARD (10), l'influx douloureux viscéral cheminant par la voie ganglionnaire et le rameau communicant jusqu'à la moelle se rencontre là, au centre latéro-médullaire, avec une voie sensitive provenant du dermatome correspondant. On peut concevoir qu'un choc inhibiteur né dans le dermatome se propagerait jusqu'à cette articulation médullaire et y bloquerait l'influx douloureux ascendant. De quelle nature est ce choc inhibiteur ? Thérapeutiquement, il peut être d'origine très diverse, mais intéressant bien souvent la vaso-motricité : ventouses, pointes de feu, pilocarpine, atropine, acétyl-choline, anesthésiques locaux, cocaïne, stovaïne, novocaïne, rayons ultraviolets...

Ce problème si passionnant de la participation du sympathique à la conduction sensitive n'est pas encore résolu. De l'incertitude des solutions proposées, que l'avenir se chargera d'élucider, retenons le rôle spécial des anesthésiques locaux. Est-il possible de concevoir un anesthésique local dont l'action se porterait électivement sur le système nerveux neuro-végétatif ?

(10) SICARD et LICHTWITZ. *Presse Médicale*, 27 avril 1929.

CHAPITRE II

LES MODIFICATEURS DE LA DOULEUR

Cette rapide revue de la disposition des voies sensibles conduit à la conclusion que des stimuli internes ou externes peuvent donner lieu à des sensations douloureuses, soit que, dès l'origine, l'excitant influence des neurones spécifiquement adaptés à la transmission de l'influx, qui deviendra de la douleur, soit que pour la voie sympathique, un stimulus spécifique donne lieu à un influx transmis directement ou par le canal des fibres sensibles cérébro-spinales précédentes.

On conçoit que l'influx douloureux puisse être bloqué à un endroit quelconque de son parcours. Envisageons comment de ce point de vue se comportent les agents thérapeutiques et comment ils se différencient.

Empruntons à TIFFENEAU (1) les éléments de cette classification.

I. — LES ANALGÉSQUES PROPREMENT DITS, dont les représentants les plus typiques sont : l'Opium et surtout son principal alcaloïde, la Morphine, exercent chez l'homme, aux doses thérapeutiques, une action dépressive élective sur le centre cortical de perception des sensations douloureuses.

(1) TIFFENEAU. *Abrégé de Pharmacologie*, 2^e éd., Paris, Vigot, 1929.

Accessoirement, quelques autres centres tels que celui de la toux, le péristaltisme intestinal, peuvent être inhibés.

Avec des doses plus élevées, on peut obtenir le sommeil et l'abolition de la conscience.

On doit noter que seuls quelques animaux : chien, lapin, cobaye, sont sensibles à l'action analgésique de la morphine ; pour la plupart, elle est un poison convulsivant.

ANALGÉSQUES ANTITHERMIQUES. — Cette action corticale sédatrice de la douleur se retrouve moins élective dans la classe des *analgésiques antithermiques*, qui comprend surtout l'Anti-pyrine, le Pyramidon, l'Aspirine, la Phénacétine. En réalité, leur action sur le centre thermique, pour être complexe, est prédominante et il est fort possible que leur légère action sédatrice des algies internes s'exerce plutôt par l'intermédiaire du système nerveux autonome.

II. — LES ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX. — La caractéristique des agents de cette classe est leur fixation élective et progressive sur toutes les portions de l'axe cérébro-spinal.

A une période d'excitation de durée et d'intensité variable, succède un sommeil profond avec abolition de l'activité psychique, puis l'insensibilité générale.

Cette phase *d'inhibition des centres corticaux* est suivie d'une deuxième phase de dépression médullaire si la dose d'anesthésique est suffisante. Il y a résolution musculaire puis disparition des réflexes, les plus résistants étant l'oculo-palpébral, puis le labio mentonnier et enfin l'ultimum reflex de H. CARDOT et H. LAUGIER : le linguo maxillaire ; c'est la phase d'anesthésie confirmée, chirurgicale, où seule persiste la vie automatique.

Une troisième période succède à la précédente : la phase bulbaire ou toxique, avec intoxication des noyaux bulbaires et surtout du vague, respiratoire et cardiaque.

Ces phénomènes sont réversibles. Lorsqu'on cesse d'administrer, les anesthésiques généraux, le retour à l'état initial se fait dans l'ordre inverse de la progression anesthésique.

Le protoxyde d'azote, le chloroforme, l'éther, le chlorure d'éthyle, le bromoforme, administrés en inhalation, sont les plus représentatifs de ces anesthésiques généraux.

Cette fixation progressive sur les lipides du système nerveux encéphalique, médullaire, bulbaire et périphérique, peut être constatée par l'évolution des phénomènes physiologiques et par les dosages de ces corps dans les différentes parties du système nerveux (NICLOUX) (2).

L'abolition de la perception douloureuse est concomitante de celle de la vie psychique qui disparaît dans un sommeil profond, dans la Narcose.

LES HYPNOTIQUES. — Les hypnotiques participent des propriétés des anesthésiques généraux, mais pour la plupart à un degré moindre. Leur action est plus lente et leur réversibilité beaucoup moins rapide.

Aux doses convenables et entre certaines limites, ces médicaments, généralement introduits par la voie buccale, provoquent le sommeil par dépression d'un centre propre, subthalamique, centre dont l'excitation réflexe d'origine corticale maintient l'état de veille ; d'autre part, il y a sédation légère des centres corticaux sensitifs.

A des doses plus élevées, on retrouve la disparition des réflexes, l'anesthésie générale, et aux doses très élevées l'intoxication bulbaire.

Certains de ces hypnotiques, en injection intraveineuse ou en lavements provoquent une narcose parfaitement utilisable au point de vue chirurgical (*dérivés barbituriques* : dial, sonéryl, somnifène ; *dérivés halogènes* : chloral, chloralose, tribromo-éthanol...).

Appartenant à des familles chimiques diverses, ces hypnotiques présentent entre eux des différences qui les désignent plus spécialement dans certains cas.

Le chloral, le paralaldéhyde sont plus spécialement dépresseurs du cortex ; les dérivés barbituriques sont plus électivement hypnotiques ; les bromures, dont l'action surtout corticale atténue l'excitabilité directe ou réflexe, inhibent la zone sensitivo-motrice, surtout dans sa partie motrice.

III. — LES ANESTHÉSIIQUES LOCAUX. — Ainsi que nous l'avons

(2) NICLOUX. *Les Anesthésiques généraux*, 1908, Doin, Paris. — *C. R. Soc. Biol.*, 1924, t. 91, p. 1282-1285.

vu, la plupart de ces corps sont des alcaloïdes naturels ou de synthèse. A une concentration suffisamment élevée et maintenus au contact de l'élément nerveux périphérique, ils en abolissent les fonctions essentielles, interrompant la perception ou la conduction de l'influx nerveux, mais d'une façon réversible, c'est-à-dire provoquent l'anesthésie locale ou régionale.

Introduits dans la circulation générale, même aux doses subléthales, ces substances se fixent sur les centres encéphaliques, mais à une concentration insuffisante pour produire l'anesthésie de l'ensemble du système nerveux sensitif. Généralement on observe dans ce cas des phénomènes d'excitation motrice et même psychique (cocaïne).

Beaucoup de corps des classes voisines : anesthésiques généraux, hypnotiques, antipyrétiques, possèdent une action anesthésique locale sur le nerf, mais beaucoup plus faible, plus fugace dans beaucoup de cas et souvent accompagnée de phénomènes locaux ou généraux qui en interdisent l'emploi.

Cette action anesthésique sur le nerf périphérique est élective sur le nerf sensitif, cérébro-spinal ou autonome, qui est paralysé bien avant le nerf moteur.

Les anesthésiques locaux possèdent inversement sur les organismes inférieurs une action anesthésique générale ou plutôt reversiblement toxique et, par là, se rattachent, d'un peu loin il est vrai, à ce grand groupe hétérogène de substances chimiques que l'on a appelé les « narcotiques ».

Sans trop y insister, on peut cependant signaler que les anesthésiques locaux qui inhibent les propriétés fonctionnelles du nerf, et surtout du nerf sensitif, et les analgésiques vrais qui inhibent électivement la zone sensitive cortico-cérébrale, sont des alcaloïdes dont les propriétés sont assez éloignées de celles des anesthésiques généraux.

On trouve encore des sédatifs du système nerveux dans un autre groupe pharmacodynamique assez peu homogène, celui des ANTISPASMODIQUES. Un seul de ces médicaments retiendra notre attention, c'est la belladone et ses alcaloïdes. Ceux-ci : hyoscyamine, atropine, scopolamine-hyoscine, possèdent, en effet, la propriété de paralyser les terminaisons nerveuses en état de spasme. A côté de l'action sédatrice directe, on sait que l'atropine inhibe

l'influx moteur vagal ; or, cet influx moteur parasympathique, par les réactions musculaires viscérales consécutives, est peut-être la cause de cet « excitant adéquat » qui est le stimulant de la fibre sensitive végétative. Par ailleurs, l'action sédative corticale et psychique de la scopolamine s'oppose à l'effet excitant de l'atropine.

Etudions l'action des anesthésiques locaux sur le nerf.

CHAPITRE IV

ACTION DES ANESTHÉSQUES LOCAUX SUR LE NERF PÉRIPHÉRIQUE

L'expérimentation physiologique a depuis longtemps montré que les anesthésiques généraux et locaux, ainsi que les hypnotiques, avaient sur le nerf moteur, qualitativement, la même propriété d'abolir les capacités fonctionnelles du nerf ; ils ont servi à préciser les modalités d'action du nerf et du système nerveux. Nous verrons, à ce sujet, l'évolution des conceptions physiologiques sur ces propriétés essentielles du nerf.

Pour des raisons de commodité technique, le nerf moteur a été presque exclusivement utilisé dans la physiologie classique et surtout le sciatique de grenouille, ou de crapaud, en liaison avec le muscle gastrocnémien. Suivant les auteurs, le gaz carbonique, l'alcool, l'éther, la cocaïne, l'uréthane... ont servi à provoquer l'anesthésie ou « narcose » du nerf.

*
**

On dit que le nerf est *excitable*, c'est-à-dire qu'il réagit à un stimulus, parce qu'il peut, dans ce cas, manifester une modification de son état initial dont les témoins sont la propagation d'une onde électrique négative appelée *courant d'action*, et, dans

le cas d'une préparation neuromusculaire, l'apparition d'une contraction dans l'appareil musculaire en contiguïté. Ce dernier phénomène implique que l'excitation du nerf a fait naître un influx, celui-ci a été conduit jusqu'au muscle et l'a excité selon le processus physiologique. Excitabilité et conduction peuvent donc être analysées directement au moyen de l'enregistrement du courant d'action, ou indirectement par l'observation de la contraction musculaire.

L'excitant le plus employé est le courant électrique, anciennement surtout sous la forme d'un choc d'induction d'ouverture, plus récemment sous celle de la fermeture d'une onde galvanique ou par l'emploi des décharges de condensateur. Les expériences, qui sont valables pour le nerf moteur, le sont pour le nerf sensitif, pour le nerf de relation ainsi que pour le nerf végétatif.

*
**

Ce chapitre débute avec l'expérience de GRÜNHAGEN. En 1872, GRÜNHAGEN ⁽¹⁾ prend une préparation nerf-muscle, place la partie moyenne du nerf dans une chambre à narcose où elle peut être exposée à l'action du gaz carbonique ; le nerf peut être excité en amont et à l'intérieur de la chambre ; on peut aussi mesurer l'intensité de l'excitant nécessaire pour produire la plus petite contraction musculaire : *le seuil*. Le nerf étant ainsi anesthésié, au premier stade de la narcose, l'auteur observe que, en amont de la zone narcosée, le seuil de l'excitation est inchangé, mais il s'est notablement élevé à l'intérieur de la chambre.

SZPILMAN et LUCHSINGER ⁽²⁾, en 1881, reprennent la même expérience au moyen d'éther, de chloroforme, d'alcool ; après un temps suffisant de narcose, ils remarquent que tandis qu'une excitation portée en amont est inefficace, une excitation forte portée à l'intérieur de la chambre est suivie d'une contraction musculaire.

Ainsi semble-t-il se dissocient nettement excitabilité et

(1) GRÜNHAGEN. *Pflügers. Archiv.*, 1872, t. 6, p. 157.

(2) SZPILMAN u. LUCHSINGER. *Pflügers. Arch.*, 1881, t. 24, p. 347.

conduction ; l'excitabilité est mesurée par l'inverse de l'excitant donnant le seuil de la contraction et la conduction par la possibilité de traverser la zone anesthésiée donnée à l'influx né en amont de celle-ci.

LA CONDUCTION AVEC DÉCRÉMENT DANS LA NARCOSE

De ces expériences il résulte que les anesthésiques diminuent l'excitabilité et abolissent la conduction. Ces auteurs expliquent alors ce dernier phénomène de la façon suivante : l'influx nerveux dans son passage à travers la zone narcosée devient de moins en moins intense et si celle-ci est suffisamment longue, il s'évanouit complètement. Ainsi s'éclaire le fait que l'influx né en amont est inefficace, tandis que celui qui est né dans la chambre à narcose provoque une contraction musculaire.

POPIELSKI (3) avec la cocaïne, WERIGO (4) et RAJMIST avec l'alcool, confirment que la conduction est abolie avec une narcose d'autant plus légère que la longueur du nerf exposé à l'anesthésie est plus grande. DENDRINOS (5) avec l'éther, WEDENSKY avec la cocaïne, font des expériences concordantes.

FRÖHLICH (7) reprend les mêmes expériences et proclame nettement que la seule explication raisonnable des faits est que l'influx éprouve une décroissance continue de son intensité, un décrement durant son passage à travers le nerf anesthésié.

Ces explications sont assez révolutionnaires. Il était en effet admis que dans le nerf normal, la conduction de l'influx nerveux se fait « sans décrement », c'est-à-dire que l'intensité et la vitesse de cet influx sont indépendants de l'étendue nerveuse parcourue et ne subissent pas de réduction proportionnelle à la longueur traversée.

Or, les anesthésiques semblent apporter la preuve qu'il n'en est plus ainsi dans le nerf narcosé. La possibilité d'étudier

(3) POPIELSKI. *Zentralblatt f. Physio.*, 1896, t. **10**, p. 251.

(4) WERIGO. *Pflügers. Archiv.*, 1899, t. **76**, p. 552.

(5) DENDRINOS. *Pflügers. Archiv.*, 1902, t. **88**.

(6) WEDENSKY. *Pflügers. Archiv.*, 1903, t. **1**, p. 100.

(7) FRÖHLICH. *Ztschr. allg. Physio.*, 1904, t. **3**, p. 148.

de plus près cette conduction avec décrement, qui peut-être existe dans le fonctionnement du système nerveux central, explique le souci qu'ont eu les physiologistes de s'assurer de sa réalité. KEITH LUCAS l'exprimera ainsi plus tard: « l'étude de la conduction avec décrement est aussi essentielle à la compréhension du système nerveux que celle de la conduction dans le tronc nerveux normal. »

Sans nous arrêter aux travaux de BORUTTAU et FRÖHLICH (8), de SYMES et VELEY (9), de VESZI et LODHOLTZ (10), arrivons au mémoire d'ensemble de KEITH LUCAS (11), publié par Adrian, sur « la conduction de l'influx nerveux ». Il résume l'état de la question en 1917.

Le problème physiologique, que les anesthésiques lui permettront de résoudre, est ainsi posé par KEITH LUCAS : le flux nerveux est-il une quantité variable, son intensité devient-elle plus grande quand l'excitation est plus forte, peut-il décroître en traversant une région d'obstruction partielle, telle que le tissu de jonction entre le nerf et le muscle ? Ce sont là des notions élémentaires et nécessaires à la compréhension du mécanisme, beaucoup plus compliqué, de la conduction dans le système nerveux central.

Or, le décrement que subit l'influx nerveux au cours de sa propagation dans le nerf anesthésié, ainsi que l'imposent les travaux de SZPILMANN et LUCHSINGER, de WERIGO, de FRÖHLICH, prouve que l'influx nerveux est une quantité variable. On peut donc ainsi mesurer l'intensité d'une onde nerveuse et, en fait, la graduer d'après la distance qu'elle est capable de parcourir en zone de décrement avant de s'éteindre. Les mesures de l'influx nerveux, d'après l'ampleur de la contraction musculaire, ou même d'après l'intensité de la réponse électrique du nerf, manquent de netteté, car il est probable que la narcose n'agit pas au même degré sur toutes les fibres du nerf. D'autre part, pour savoir si « dans son état normal, un nerf transmet, ou peut transmettre des influx dont l'intensité diffère parce que les con-

(8) BORUTTAU et FRÖHLICH. *Pflügers. Archiv.*, 1904, t. **105**.

(9) SYMES et VELEY. *Proceeding Royal Soc. (B)*, 1910, t. **83**, p. 421.

(10) LODHOLTZ. *Ztsch. f. allg. Physio*, 1913, t. **15**, p. 269.

(11) KEITH LUCAS. *La conduction de l'influx nerveux*, publiée par Adrian. Traduct. française, 1920, Paris, Gauthier Villars.

ditions différent qui lui ont donné naissance », il n'est comme méthode sûre de graduation de l'intensité de l'influx que celle utilisant la réduction préalable dans une zone locale de moindre conduction.

Que devient donc dans le nerf normal un influx nerveux dont l'intensité aura été préalablement amoindrie ?

ADRIAN organise une expérience très ingénieuse qui lui semble concluante. Un influx nerveux initial subira un premier décrétement, insuffisant pour l'éteindre, dans une courte région narcotisée (4,5 millimètres) : ou bien, à la sortie, il se rétablira à sa valeur initiale, ou bien son intensité sera définitivement réduite. Pour résoudre ce dilemme, après un trajet de 10 millimètres en zone saine, cet influx traverse une nouvelle zone identiquement narcosée de 4,5 millimètres ; si, dans la zone saine intercalée il n'y a pas eu rétablissement de l'intensité, ce deuxième décrétement éteindra complètement l'influx déjà diminué ; si l'intensité de l'influx a été rétabli, il donnera lieu à une secousse musculaire. L'auteur mesure le temps d'action nécessaire à l'anesthésique (vapeurs d'alcool, bain de morphine) pour abolir la conduction. L'influx est lancé en amont des zones anesthésiées, d'une part dans le nerf disposé selon le précédent schéma, d'autre part dans un nerf témoin identiquement anesthésié, mais sur une étendue correspondant à l'ensemble des zones de décrétement : soit 9 millimètres.

Les chiffres des expériences répondent que le temps nécessaire pour arrêter la conduction est à peu de chose près le même, que l'influx traverse l'une seule, ou successivement les deux petites chambres à narcose. Ce temps (en moyenne 19 minutes) est toujours sensiblement supérieur à celui qui anesthésie le nerf témoin dans la grande chambre (moyenne 11 minutes 1/2).

ADRIAN et KEITH LUCAS en concluent donc qu'un influx dont l'intensité a été réduite par son passage à travers une région de décrétement, recouvre pleinement son intensité primitive quand il passe de nouveau dans une zone nerveuse normale.

ADRIAN et FORBES ⁽¹²⁾, sur la base de la conduction avec

(12) ADRIAN a. FORBES. *J. of Physio.*, 1922, t. 56.

décément, reprennent les expériences de VERWORN confirmées par LODHOLZ et REHORN (13) et ils observent que de faibles stimuli sont inefficaces alors que de plus forts amènent la contraction du muscle ; ils concluent que l'influx engendré par un faible excitant, s'éteint plus rapidement que celui qui est provoqué au même point par un excitant plus fort : conclusion grave qui nie la validité de la « loi du tout ou rien » dans le nerf narcosé, puisque l'intensité de l'influx dépend de l'intensité de l'excitant.

La théorie à peu près admise à cette époque est donc celle de la conduction avec décément dans le nerf périphérique narcosé, pour lequel la « loi du tout ou rien » n'est plus valable.

LA CONDUCTION SANS DÉCÉMENT

GENICHI KATO (14), de Tokio, avec de nombreux collaborateurs, reprend la question sur ses bases expérimentales. Il dispose d'un matériel animal spécialement favorable, le crapaud japonais (*Bufo vulgaris japonicus*) pesant jusqu'à 350 grammes et dont les sciatiques ont au moins 10 centimètres. Il est persuadé que les expériences de ses devanciers sont erronées ; les nerfs trop courts utilisés, ne permettant d'anesthésier qu'une zone très étroite, l'anesthésique diffuse hors de celle-ci et il est dilué à son intérieur par les humeurs venues de la périphérie. D'autre part, très vraisemblablement, il a dû souvent arriver que le stimulus électrique appliqué à l'intérieur de la chambre à narcose a dû se propager directement jusqu'au muscle ou au moins au nerf intact et l'exciter électriquement.

Avec une aisance intomparable il reprend ainsi toutes ces expériences considérées comme fondamentales, à l'aide des narcotiques les plus variés : vapeurs de chloroforme, d'éther d'alcool, solutions de cocaïne, chloral, uréthane. Les stimuli, toujours maxima, produits par le choc de rupture d'un courant induit, sont fréquemment remplacés par l'excitation mécanique

(13) REHORN. *Ztsch. allg. Physio.*, 1915, t. 17.

(14) G. KATO. *The theorie of decrementless conduction in narcotised region of nerve*, 1924, Nankodo, Hongo, Tokyo. — *The further studies on decrementless conduction*, 1926, Nankodo, Hongo, Tokyo.

d'un marteau percuteur dont on mesure l'angle de chute. L'expérience est généralement chiffrée par la mesure du temps nécessaire à abolir la conduction dans deux préparations neuromusculaires symétriques dont l'une sert de témoin à l'autre.

Ses tableaux, très riches en expériences de contrôle, prouvent nettement la diffusion de l'anesthésique hors de la chambre à narcose (5 millimètres) et la dilution au-dedans, jusqu'à 3 millimètres de la paroi ; c'est-à-dire, pour que l'expérience ait une signification, la largeur minimum de la chambre doit être au moins de 6 millimètres. Le courant électrique diffuse à une distance de 25 millimètres au delà du pôle excitateur dans le cas d'intensité assez élevée, comme celles qui sont d'usage dans l'expérience princeps de GRÜNHAGEN réalisée sur le sciatique de grenouille ou de crapaud européen.

On ne peut entrer dans le détail de ces expériences où le souci du contrôle est poussé très loin. Les expériences critiquées sont le plus souvent refaites selon le même protocole, mais avec des préparations nerveuses beaucoup plus longues et avec la préoccupation de s'affranchir des perturbations causées par des ramifications ou un défaut d'homogénéité.

L'enregistrement du courant d'action au galvanomètre à corde confirme les expériences d'excitation musculaire. Les électrodes d'épreuves qui servent à conduire ce courant sont ainsi disposées : l'une, positive, est en aval de la zone narcosée, l'autre, négative, est disposée diversement dans la chambre à narcose de façon à intercepter des longueurs différentes du nerf anesthésié.

Ainsi KATO et ses collaborateurs prouvent que, au delà d'un minimum (6 millimètres), la longueur de la zone narcosée n'intervient pas dans la diminution de l'intensité ou de la vitesse de l'influx nerveux. Cet influx subit une diminution en entrant dans la région anesthésiée, en fonction de l'intensité de la narcose, mais se propage sans décrétement.

Après avoir démontré l'erreur de la conduction avec décrétement, les auteurs japonais s'élèvent contre la négation de la « loi du tout ou rien » dans la narcose. Ils démontrent que l'intensité de l'influx est sans influence sur sa capacité de propagation.

La validité de la théorie de la conduction sans décrement a été étendue au nerf sensitif (crapaud), au nerf moteur d'animal à sang chaud (poulet), au muscle et au cœur narcosés.

*
**

Revenons à l'expérience princeps de GRÜNHAGEN, réalisée avec le matériel de KATO, c'est-à-dire une étendue nerveuse narcosée de plusieurs centimètres. MAKI utilise concurremment l'excitation faradique et mécanique. Le seuil d'excitation est pris en amont de la grande chambre à narcose et en trois points espacés de celle-ci. L'expérience montre que pendant longtemps les seuils mécaniques et électriques en amont restent constants, tandis que, à l'intérieur de la chambre, les seuils, identiques entre eux aux trois points choisis, s'élèvent progressivement avec la durée de l'anesthésie.

A un moment donné de la narcose, subitement les seuils mécaniques disparaissent en amont et à l'intérieur de la chambre ; mais, à ce même moment, alors que le seuil électrique en amont fait défaut, il existe encore à l'intérieur de la chambre.

Deux conclusions s'imposent immédiatement : c'est que pour le stimulus mécanique, c'est au même stade de la narcose que la conduction est abolie (stimulus extérieur) et que le nerf devient inexcitable. Quant au seuil électrique persistant, il est dû à une diffusion du courant électrique jusqu'en des points sains du nerf.

*
**

Rassemblons les conclusions brillamment imposées par KATO et ses collaborateurs :

1° *Les anesthésiques généraux et locaux et les hypnotiques ont qualitativement la même action sur le nerf isolé ;*

2° *L'intensité et la vitesse de l'influx nerveux sont réduits à son entrée dans la région anesthésiée du nerf. Mais cet influx se propage « sans décrement » à travers le nerf narcosé, c'est-à-dire que son intensité et sa vitesse restent indépendants de la longueur du parcours.*

3° La « loi du tout ou rien » de la conduction dans le nerf intact est encore valide dans le nerf narcotisé. L'influx nerveux y est, ou nul, ou d'intensité maximale (correspondant au degré de la narcose), quelle que soit l'intensité du stimulus ;

4° C'est au même moment de la narcose que le nerf perd son excitabilité et sa capacité de conduction.

*
**

De ces travaux sur le nerf isolé il est intéressant de rapprocher ceux de l'école de Mansfeld (15), qui conclue en faveur de la « loi du tout ou rien » de la narcose sur les centres nerveux.

Conduction élémentaire dans la fibre nerveuse

En de très récents travaux, l'école américaine d'ERLANGER, GASSER et BISHOP, s'est proposée d'analyser la forme et la vitesse de propagation de l'onde négative du courant d'action au moyen de l'oscillographe à rayon cathodique (16), dont la sensibilité est de beaucoup supérieure à celle des électromètres capillaires ou des galvanomètres à corde.

Dans un nerf mixte tel que le nerf sciatique, un choc d'induction court et maximal provoque un courant d'action qui se manifeste à l'origine sous forme d'une onde unique. Au cours de sa propagation, celle-ci se déforme et ne tarde pas à laisser apparaître quatre types d'ondulations α , β , γ et δ , indiquant dans la vitesse de cet influx des vitesses de propagation élémentaire différentes (17).

Dans la branche motrice du nerf fémoral innervant le muscle volontaire, il n'apparaît guère que l'onde α ; au contraire le nerf saphène innervant la peau montre la succession des ondes β , γ et δ du courant d'action correspondant à l'influx.

(15) MANSFELD. *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1928, t. **131**, p. 268, 279, 289, cité par Tiffeneau: *Paris Médical*, 1929, 15 juin, p. 569.

(16) GASSER et ERLANGER. *Am. J. of Physio.*, 1922, t. **62**, p. 496.

(17) ERLANGER, GASSER, BISHOP. *Am. J. of Physio.*, 1924, t. **70**, p. 624.

L'onde α , la plus marquée, s'étudie particulièrement bien sur un nerf homogène tel que le nerf phrénique de chien. En examinant sa vitesse de propagation, les auteurs américains ont été amenés à concevoir que cette onde α n'est pas simple, mais représente la somme des potentiels d'action des fibres individuelles : les potentiels axoniques. Sa déformation dans le sens d'un allongement et d'un aplatissement impose la présence en elle d'ondes élémentaires de vitesses de propagation différentes qui, peu à peu, se distancent en se classant d'après l'ordre de leurs vitesses propres. Ces vitesses extrêmes pour les ondes constituant de l'ondulation α du phrénique de chien sont de l'ordre de 60 et 41 mètres par seconde pour une préparation, 73 et 51 mètres par seconde pour une autre dont le rapport est 1,46 et 1,43; pour un sciatique de grenouille, ils ont trouvé 40 et 24 mètres. Par ailleurs, entre l'onde la plus lente de α et la plus rapide de β il n'y a que peu d'écart chez la grenouille.

Un point très intéressant est que ces ondes élémentaires de vitesses différentes d'une même vague composée motrice, peuvent se différencier d'après leur mode d'excitation : les fibres conductrices les plus lentes répondent seulement aux courants de plus longues durées ⁽¹⁸⁾.

Une autre notion du plus haut intérêt est la confirmation des travaux de LAPICQUE, par cette méthode extrêmement fine, qui a pu démontrer que la vitesse de conduction est une fonction linéaire du diamètre des fibres ⁽¹⁹⁾.

Le groupement des fibres dans le nerf d'après leur diamètres conditionne bien l'allure de son potentiel d'action. Ainsi se classent les fibres α , β , γ , δ , les premières étant les plus rapides et les plus grosses, les dernières les plus minces et les plus lentes.

Les fibres α convoient les influx moteurs et aussi le sens musculaire, les fibres δ sensibles et très vraisemblablement amyéliniques transmettent probablement la douleur, les fibres β et γ intermédiaires, doivent conduire les influx tactiles et

(18) ERLANGER, BISHOP, GASSER. *Am. J. of Physio.*, 1926, t. **78**, p. 537.

(19) LAPICQUE, GASSER et DESOILLE. *C. R. Soc. Biol.*, 1925, t. **92**, p. 9.
GASSER et ERLANGER. *Am. J. of Physio.*, 1927, t. **80**, p. 522.

thermiques (20). Il en est bien ainsi d'après l'ordre de leur arrivée à la moelle : les ondes β , γ et δ passent dans la racine postérieure sensitive. Elles sont accompagnées d'une partie de l'onde α sensitive affectée au sens musculaire (21) ; l'autre fraction de α , strictement motrice, passe par la racine antérieure.

Dans un tout récent mémoire, GASSER et ERLANGER (22) ont étudié l'action respective de la pression et de la cocaïne sur le courant d'action d'un tronc nerveux : ils constatent que sous l'influence de la cocaïne la vague du courant d'action perd les ondes correspondantes aux petites fibres δ , γ , β , celles-ci étant le plus touchées. Au contraire la pression exerce d'abord son effet sur les fibres les plus grosses.

Or, depuis longtemps et surtout depuis les travaux de BAGLIONI et de PILOTTI, il est prouvé que la cocaïne déprime plus rapidement les fibres sensibles que les fibres motrices et au cours de ce blocage des fonctions nerveuses la disparition des sensations s'effectue dans l'ordre suivant : douleur, froid, chaud et contact. Mais la pression abolit aussi les capacités fonctionnelles du nerf et, avec LUEDERITZ 1881, GOLDSCHIEDER 1886, FABRITIUS et BERINANN 1913, on peut admettre que les fibres motrices sont bloquées avant les sensibles et à ce dernier stade les sensations disparaissent dans l'ordre : contact, chaud, froid, douleur, c'est-à-dire le classement inverse de la cocaïne.

Dans ces conditions, il est difficile d'admettre, comme le fait POULSSON dans le « Handbuch de HEFFTER », que le phénomène est dû à une différence dans la constitution chimique des fibres, correspondant à une différence dans l'affinité.

Avec la réserve qu'aux diamètres différents sont généralement couplées des organisations morphologiques différentes : fibres sensibles, amyéliniques minces, β , γ , δ , fibres motrices myéliniques α , plus grosses et plus homogènes, c'est une grosseur de fibre qui conditionnerait l'évolution du blocage de la conduction dans l'action des anesthésiques locaux.

(20) ERLANGER. *Am. J. of Physio.*, 1927, t. **82**, p. 655.

(21) ERLANGER, BISHOP, GASSER. *Am. J. of Physio.*, 1926, t. **78**, p. 574.

(22) GASSER et ERLANGER. *Am. J. of Physio.*, 1929, t. **88**, p. 581.

Variation de l'excitabilité

Une réforme radicale a été opérée ces dernières années sur la notion d'excitabilité par les travaux de L. LAPICQUE et de son école. La conception de la chronaxie s'impose par son objectivité et par sa généralité. Prenant pour guide l'ouvrage de L. LAPICQUE (1), « L'Excitabilité en fonction du temps », nous allons tâcher d'en brosser rapidement les caractéristiques.

**

Considérons deux tissus contractiles d'une même grenouille, un muscle strié, le gastrocnémien, et un muscle lisse, par exemple un anneau découpé dans la région pylorique de l'estomac. Excitons les deux muscles par une onde électrique d'une durée de $1/10$ de seconde. Le gastrocnémien se contracte immédiatement d'une manière explosive : c'est la secousse musculaire classique. Au contraire, l'anneau pylorique, après un temps perdu considérable, ne se contracte que lentement (sa contraction a duré près d'une minute, celle du muscle strié entre $10/100$ et $20/100$ de seconde).

Faisons varier par une fermeture « *à la main* » le temps de passage du courant galvanique excitant à fermeture brusque. Il existe pour le muscle strié une certaine intensité, le seuil, au-dessous de laquelle le muscle ne se contracte plus ; mais quel que soit le temps de passage, cette intensité reste la même. Le seuil dans le cas du muscle lisse est plus élevé, mais si le temps de passage est moindre que 2 à 3 secondes, il varie considérablement.

Ces deux expériences montrent l'importance capitale du facteur temps de l'excitation.

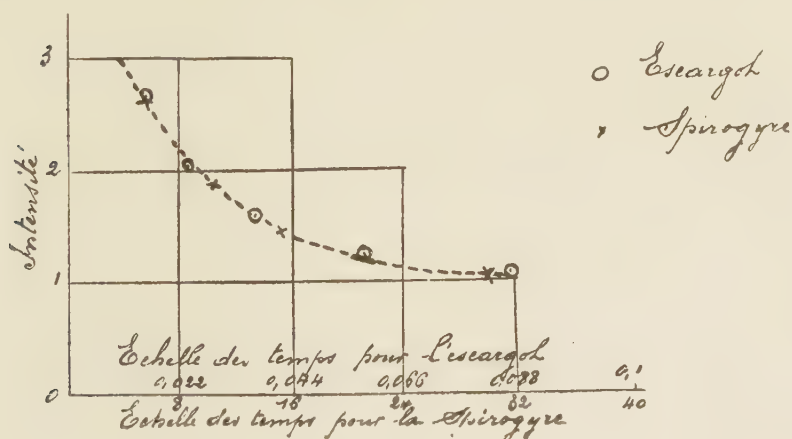
(1) L. LAPICQUE. *L'excitabilité en fonction du temps*. Presses Universitaires, 1926, Paris.

H. LAUGIER. *Die Chronaxie*. Handbuch der biol. Arbeitsmeth. Abderhalden, Abt. V, Teil 5/A, 1929 (Bibliographie jusqu'en 1927).

L'étude de l'excitabilité dans l'échelle animale montre des différences encore plus notables dans les valeurs de ce temps au-dessous duquel le seuil varie ; de l'ordre du 1/10.000 de seconde pour le gastrocnémien de grenouille et, en général, pour le muscle strié et son nerf moteur, il est du 1/100 de seconde pour le muscle des mollusques (pied de l'escargot), du 1/10 de seconde pour leur cœur, de secondes entières pour le muscle lisse (estomac de grenouille), de dizaines de secondes pour les chromatophores de spirogyre ou même de grenouille.

Ainsi que le suggère l'expérience faite sur le muscle lisse, on peut se proposer de reporter sur un graphique les variations de l'intensité liminaire en fonction du temps de passage du courant, et ceci pour tout organe excitable.

Il est évident que l'échelle de temps adoptée est bien différente pour le muscle strié et le muscle lisse par exemple, si l'on veut des graphiques comparables. A cette réserve près, le temps étant porté en abscisse et l'intensité en ordonnée, toutes les courbes affectent la même forme, à peu près celle d'un arc d'hyperbole dont l'une des branches est asymptôte à l'axe des intensités et l'autre asymptôte à une parallèle à l'axe des temps.



d'après LAPICQUE : L'excitabilité en fonction du temps (p. 224)

Il en résulte donc que la loi d'excitabilité est la même pour tous les éléments excitaables envisagés, à une constante de temps près.

Pour comparer entré elles ces courbes, sous réserve d'une proportion dans les coordonnées (échelle des temps), il suffit d'en repérer un point quelconque, toujours le même, et si possible le plus caractéristique.

A partir du point où la courbe est parallèle à l'axe des temps, on voit que l'intensité liminaire n'est plus fonction du temps ; pour ces temps longs une seule mesure de l'intensité donnant le seuil de la contraction suffit à caractériser celle-ci. Cette intensité liminaire, LAPICQUE l'a appelée « Rhéobase » ; on voit qu'elle est constante jusqu'au point où la courbe se relève. Ce dernier point, le « temps utile », est difficile à situer d'une façon très précise.



La « Rhéobase » sera donc l'intensité du courant qui donne le seuil de la contraction pour une durée d'action supérieure au temps utile. Pour la déterminer, on choisira d'emblée un temps relativement très long.

On peut choisir arbitrairement un autre point plus significatif, situé quelque part, dans cette portion où la courbe se relève et où les mesures sont plus aisées et plus précises. LAPICQUE, par convention, s'est fixé le point qui correspond à l'in-

tensité du courant double de la rhéobase. La durée correspondante, c'est-à-dire *le temps le plus petit pour lequel est atteint le seuil de la contraction avec une intensité double de la rhéobase*, c'est ce qu'il a nommé « *chronaxie* ».

Ainsi donc, la courbe, et partant la loi, d'excitabilité d'un organe est définie par deux mesures, l'une d'une intensité de courant, la Rhéobase, l'autre d'une durée d'action de celui-ci, la chronaxie, qui sont les « *paramètres irréductibles de l'excitabilité* ».

En quoi se différencient la conception de LAPICQUE et l'ancienne notion d'excitabilité sur laquelle a été basée jusqu'ici la pharmacodynamie ? L'excitation étant faite au classique chariot de DU BOIS-REYMOND, quand, sous une influence quelconque, pour obtenir le seuil de la contraction, il fallait écarter les bobines, c'est-à-dire diminuer l'intensité, on disait excitabilité accrue ; lorsque, au contraire, il fallait rapprocher les bobines, c'est-à-dire augmenter l'intensité nécessaire, on interprétait diminution d'excitabilité. En somme, c'était grossièrement la recherche de l'intensité liminaire, de la Rhéobase, quand il s'agissait de tissus rapides tels que nerf moteur, le muscle strié qui ont fait la base de la physiologie. En poussant loin la complaisance, on peut dire que l'ancienne physiologie, jusqu'aux travaux de LAPICQUE, a pris la rhéobase pour l'excitabilité même.

Mais considérons l'expérience suivante. Soit deux sciatiques en connexion avec leurs muscles, l'un est à la température de 29°, l'autre à 9°, faisons varier le temps de passage du courant entre 1"/4000 et 1"/40 par décharge de condensateurs de capacités croissantes dans une résistance shuntée de 8.500 ohms :

<i>Capacités</i> (microfarad)	<i>Voltages liminaires</i>	
	29°	9°
1 $\times 10^{-8}$	1.85	2.75
2.5 $\times 10^{-8}$	1.08	1.25
5 $\times 10^{-8}$	0.80	0.82
25 $\times 10^{-8}$	0.56	0.42

pour le temps du passage du courant le plus court (la plus faible capacité) le seuil est plus élevé à 9° qu'à 29° ; pour le temps de

passage le plus long, c'est l'inverse, à 9° le seuil est plus bas qu'à 29°; pour un temps de passage intermédiaire, les seuils sont identiques. Comment faut-il interpréter ? Suivant le temps de passage du courant on pourra dire que le refroidissement diminue l'excitabilité, ou ne la modifie pas, ou l'augmente, c'est-à-dire conclusions contradictoires.

Au contraire la loi d'excitabilité du nerf refroidi, déterminée par ses deux paramètres, aboutit à la conclusion constante : le refroidissement abaisse la rhéobase et augmente la chronaxie.

Cette notion du temps est essentielle en pharmacologie, car sous l'influence des poisons, la loi d'excitabilité varie entre des limites parfois considérables ; telle durée du choc d'induction au chariot de DU BOIS-REYMOND, qui se trouvait un temps long dans les conditions normales et correspondait à l'intensité rhéobasique, se trouve au contraire un temps court, c'est-à-dire inférieur au temps utile après l'action du toxique, et l'intensité liminaire à ce moment est étroitement liée à la durée de ce choc. Avant et après l'action du poison, dans ce cas, les mesures n'ont plus d'élément commun et l'interprétation perd son sens.

Au point de vue précision des mesures, la détermination de l'excitabilité par la chronaxie a beaucoup gagné en certitude.

La Rhéobase est assez variable suivant les conditions expérimentales. On sait, depuis DU BOIS-REYMOND, que seule est active comme excitante la densité du courant à l'électrode considérée ; or, celle-ci dépend de la qualité et de l'étendue du contact avec le tissu excitable.

Par contre, la chronaxie est la même pour une préparation donnée dans certaines conditions, telles que emploi d'électrodes impolarisables, écart convenable de celles-ci (10 millimètres au moins) ne diffusant pas trop le courant; celui-ci traverse la préparation dans le sens de son orientation anatomique, c'est-à-dire que ses électrodes seront disposées de telle façon que le courant entrant par l'anode et ressortant par la cathode excitatrice, suive pour le muscle l'orientation longitudinale des fibres et, pour le nerf, le sens normal de l'influx nerveux. La réaction étant toujours prise à son seuil.

Signification de la chronaxie

H. CARDOT et H. LAUGIER ont démontré que la chronaxie caractérise bien l'état du nerf sous la cathode et uniquement là, quel que soit l'état de la région anodique ou interpolaire, ou même de tout l'organe intéressé, sauf de la région cathodique.

Avant d'interpréter les modifications de la chronaxie dans l'expérimentation pharmacologique, extrayons de l'ouvrage de LAPICQUE quelques règles qui nous seront précieuses, avec le postulat qu'il s'agit de tissus normaux.

1° La chronaxie d'un muscle est d'autant plus grande que sa durée de contraction est plus longue ;

2° La chronaxie d'un nerf moteur est la même que celle du muscle innervé ;

3° La vitesse de l'influx dans un nerf moteur est en raison inverse de la chronaxie de ce nerf ;

4° Dans les nerfs myélinisés, le diamètre des fibres est d'autant plus grand que la chronaxie est plus petite, c'est-à-dire que la vitesse est plus grande ;

5° La transmission de l'excitation est conditionnée par l'*isochronisme* des différents tissus ou synapses traversés. Un *hétérochronisme* assez important conditionne le blocage de l'excitation ; au niveau du synapse neuromusculaire il s'appelle curarisation ;

6° Normalement il existe entre certains synapses un certain hétérochronisme bloquant l'excitation unique : ainsi en est-il dans le système nerveux central (sauf pour la voie motrice pyramidale), le pneumogastrique... Cet hétérochronisme peut être forcé en répétant l'excitation un certain nombre de fois à un rythme donné, et l'influx franchit le synapse : c'est le cas des nerfs dits « *itératifs* », dont font partie les nerfs sensitifs à quelques exceptions près, notamment dans le cas du réflexe oculo-palpébral et linguo-maxillaire ;

7° Les nerfs itératifs sont soumis à des « lois de sommation » de l'excitation.

Si le nombre et la fréquence des excitations sont constants, la relation entre la durée des excitations et l'intensité donnant le seuil de la réaction, exprime la chronaxie du *nerf*.

Si le temps de passage du courant est constant, son intensité liminaire varie soit en fonction du nombre, soit en fonction de la fréquence des excitations, suivant des lois qui caractérisent *l'organe d'aboutissement* ;

8° Certains poisons provoquent un blocage de la transmission de l'excitation, du nerf au muscle par exemple, c'est-à-dire amènent de la curarisation. L'hétérochronisme causal peut être dû soit à une variation unilatérale de la chronaxie du nerf ou du muscle, ou bilatérale et opposée, à la fois du nerf et du muscle.

En convenant de désigner par (+) l'augmentation de la chronaxie et par (—) la diminution de celle-ci, LAPICQUE a pu ainsi classer l'action de quelques poisons curarisants :

	Muscle	Nerf
1° Curare, spartéine, atropine	+	=
2° Strychnine	=	—
3° Vérateine	—	=
4° Scopolamine	+	—

Il y manque deux types pour compléter la série des combinaisons possibles, inverses du curare et de la scopolamine ; ce seraient les poisons élevant la chronaxie du nerf. Il n'en est point de connu.

Tandis que le curare agit de préférence sur les muscles à petite chronaxie et d'autant plus que leur chronaxie est plus petite, laissant intacts les muscles à grande chronaxie, l'atropine agit de préférence sur les muscles à grande chronaxie d'autant plus que leur chronaxie est plus grande, laissant intacts les muscles à petite chronaxie, ce qui a fait dire que l'atropine est le « curare des muscles lisses », c'est-à-dire qu'elle est un poison non point nerveux, mais musculaire. Conclusion exacte, mais aussi exacte pour le curare ;

9° Il existe peut-être une relation entre l'excitabilité et la perméabilité, tout au moins pour le muscle. Les substances abaissant la chronaxie du muscle favorisent spécialement l'imbibition, et inversement les alcaloïdes ou substances élevant la chronaxie diminuent l'absorption d'eau : rapport qui existe nor-

malement dans le muscle rapide qui se gonfle davantage que le muscle lent dans une solution hypotonique.

En définitive, il ressort de ces remarquables travaux de LAPICQUE et de son école (Mme LAPICQUE, H. CARDOT, H. LAUGIER, BOURGUIGNON, LEGENDRE, CHAUCHARD...), que l'excitabilité ne peut se définir qu'en fonction de ses deux paramètres irréductibles : l'un la *Rhéobase* qui exprime le « besoin d'intensité », l'autre la *chronaxie* le « besoin de durée ». Théoriquement les deux ont une même importance, mais la chronaxie se montre d'une plus grande signification que la rhéobase.

La rhéobase correspond, en plus précis, à la notion ancienne d'excitabilité, et la chronaxie est en rapport étroit avec la vitesse de propagation de l'influx nerveux, mais on aurait cependant tort de vouloir systématiser, en ces deux notions, celles de conduction et d'excitabilité au sens où l'entendait GRÜNHAGEN et de leurs modifications respectives en déduire l'action des agents physiques ou chimiques sur la conduction de l'influx, ou l'excitabilité du nerf.

Un essai d'interprétation mathématique a été tenté par LASSALLE, qui permettrait de comparer les excitabilités électriques correspondantes (2).

*
**

L'étude des modifications de l'excitabilité provoquées par les anesthésiques locaux dans les nerfs a été faite par LAPICQUE et LEGENDRE, DERIAUD et LAUGIER, CHAUCHARD A. et B., Mme M. LAPICQUE et LEGENDRE, H. CARDOT et J. RÉGNIER, J. RÉGNIER (3).

Les anesthésiques locaux, comme les anesthésiques généraux, agissant sur le nerf, élèvent la rhéobase et abaissent la

(2) LASSALLE. *C. R. Acad. Sc.* 1927, t. **185**, p. 1611. — *C. R. Soc. Biol.* 1928, t. **98**, p. 273.

(3) LAPICQUE et LEGENDRE. *C. R. Acad. Sc.* 1914, t. **158**, p. 803. — *J. Physio. et Path. génér.* 1922, t. **20**, p. 163.

LEGENDRE. *C. R. Soc. Biol.* 1921, t. **83**, p. 44.

Mme M. LAPICQUE. *C. R. Soc. Biol.* 1918, t. **81**, p. 744.

CHAUCHARD (A. et B.). *C. R. Soc. Biol.* 1921, t. **84**, p. 826.

H. CARDOT et J. RÉGNIER. *Bull. Sc. Pharm.* 1926, t. **33**, p. 10-77. — *C. R. Soc. Biol.* 1926, t. **105**, p. 1247.

J. RÉGNIER. *Bull. Sc. Pharm.* 1927, t. **34**, p. 641-692. — *Paris Médical* 1928, t. **24**, juin. — *Thèse Médecine*, Paris, 1929.

chronaxie. Les fibres sensibles sont beaucoup plus sensibles que les fibres motrices.

Notons que pour un même anesthésique local, la cocaïne, RÉGNIER a pu établir un rapport approximatif des sensibilités relatives des nerfs :

1 pour le nerf sciatique moteur de grenouille ;

7 pour le nerf lingual de chien : sensitif non itératif ;

15 pour le nerf sciatique sensitif de grenouille.

Dans un prochain chapitre consacré à la mesure de l'activité des anesthésiques locaux, à propos de la méthode de H. CARDOT et J. RÉGNIER, nous verrons le détail de la technique.

CHAPITRE V

THÉORIES DE LA NARCOSE

Les travaux des physiologistes anciens et modernes nous ont indiqué les réactions du nerf ou des centres à l'action des anesthésiques généraux et locaux ; mais le pourquoi de la narcose reste sans réponse.

Le terme « *narcose* » est appliqué en biologie à la diminution ou à l'abolition temporaire et réversible de l'activité automatique normale ; elle peut se manifester dans toutes les modalités de protoplasma. Elle peut être provoquée par les agents les plus variés physiques et chimiques : le froid, la fatigue, le défaut d'oxygène, l'asphyxie, l'anémie, l'inhibition électrique, certains ions, les agents chimiques tels que les dérivés aliphatiques neutres usités comme anesthésiques généraux, les médicaments appelés hypnotiques et sédatifs. Très vraisemblablement ces divers facteurs n'agissant pas de la même façon.

La découverte des anesthésiques généraux : éther, chloroforme, chlorure d'éthyle..., concentre l'attention des physiologistes et des pharmacologistes sur les agents chimiques.

Théorie de la liposolubilité

BIBRA et HARLESS, en 1847, remarquent que pratiquement tous les solvants des graisses sont anesthésiques. Ils en induisent qu'ils dissolvent les graisses et les entraînent hors de la cellule nerveuse. La difficulté de concevoir alors la réversibilité, fait abandonner la théorie jusqu'à HERMANN (1866), qui montre que les narcotiques aliphatiques dissolvent les globules rouges ; il rapporte ce phénomène à leur solubilité dans les lipides et suggère la théorie moderne lipoïdique.

Ch. RICHTER (1895) expose que l'efficacité des narcotiques est inversement proportionnelle à leur solubilité dans l'eau.

HANS MEYER, en 1899, et OVERTON, en 1901, relient les notions de HERMANN et de RICHTER et montrent qu'il existe un parallélisme étroit entre l'activité narcotique déterminée sur le têtard et la valeur du *coefficient de partage* de l'anesthésique entre l'huile d'olive et l'eau :

solubilité dans les graisses

solubilité dans l'eau

coefficient de partage dont BERTHELOT et JUNGFLEISCH avaient démontré la constance en 1872.

La théorie de la liposolubilité de MEYER (1) et d'OVERTON (2), théorie physique de la pénétration des corps dans la cellule, par effraction peut-on dire, contient une grosse part de réalité et les nombreux travaux qui ont été faits depuis en confirment la valeur.

D'une très grande généralité, cette règle, établie au sujet de la narcose, la déborde, car la narcose est un phénomène réversible et coïncide avec un arrêt ou un ralentissement de l'activité protoplasmique. Or, des poisons irréversibles du protoplasma, tels que le bichlorure de mercure, sont justiciables de la règle, et inversement des substances fortement liposolubles et à coefficient de partage élevé sont très peu narcotiques : alcool céthylique, anthracène, phénanthrène..., maints dérivés du benzol

(1) HANS MEYER. *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1899, t. 42, p. 109.

(2) OVERTON. *Studien über die Narkose*, 1901.

(CUSHNY). L'influence de la température sur la profondeur de la narcose montre que celle-ci ne varie pas proportionnellement à la modification du coefficient de partage (HOEBER). Quant aux critiques de MOORE et ROAF (1906) sur le choix de l'huile d'olive alors que les divers lipides de l'organisme si nombreux en sont si différents, elles n'ont qu'une portée très restreinte, car c'est plutôt quantitativement que le phénomène s'en trouve modifié, mais non qualitativement (3).

Théorie de l'activité de surface

Cette théorie, qui ne tient aucun compte des propriétés chimiques électives autres que celles qui peuvent modifier les propriétés physiques des corps, a semblé trop étroite à TRAUBE. Il a repris la question sur d'autres bases en de nombreux travaux échelonnés depuis 1904. Il a constaté qu'il existe un certain parallélisme entre la concentration narcotique et l'abaissement de la tension superficielle *Eau/Air* des solutions.

L'observation de TRAUBE (4), érigée en théorie, a été maintes fois confirmée (CZAPECK (5), MAC CALLUM), mais de très nombreuses exceptions graves, comme celles du chloroforme et, en général, des hydrocarbures volatils et des composés chlorés et bromés, ont été pendant longtemps un gros obstacle à la progression de cette idée. Ne lui faisons pas grief de la complexité de ses interprétations, sur la pression d'adhésion (HAFTDRUCK) des narcotiques si faible pour l'eau, sur l'état amicronique au submicronique (6), assez discuté, des narcotiques peu solubles dans l'eau, notions qui se ramènent, avec les expériences de FUHNER (7) et de JOACHIMOGLU (8), à la conception de RICHTER,

(3) Bibliographie in WINTERSTEIN. *Die Narkose*, 2^e édit., 1926, Berlin, J. Springer.

(4) TRAUBE. *Pflügers Archiv.*, 1904, t. **105**, p. 541 ; 1908, t. **123**, p. 419 ; 1910, t. **132**, p. 511 ; 1912, t. **140**, p. 109. — *Pflügers Archiv.* 1928, t. **218**, p. 749 (Revue Générale).

CZAPECK. *Über eine Methode zur direkten bestimmung der oberflächen Spannung der Plasmahaut von Pflanzenzellen*, Iéna, 1911.

(6) TRAUBE. *U. Klein. Bioch. Zeit.*, 1921, t. **120**, p. 111.

(7) FUHNER. *Bioch. Z.*, 1921, t. **115**, p. 235 ; 1923, t. **139**, p. 217.

(8) JOACHIMOGLU, *Bioch. Z.*, 1921, t. **120**, p. 203.

reprise par eux comme une idée neuve, de la moindre solubilité dans l'eau. Ce n'est que récemment, en effet, que les physiciens se sont rendus compte du peu de valeur des déterminations de la tension superficielle *liquide/air*. Au contraire, avec la notion de tension superficielle *liquide/liquide*, tout l'intérêt de la question rebondit, et TRAUBE, dans ses derniers mémoires, se réjouit de la confirmation que lui apportent ces nouvelles méthodes qui doivent élucider bien des exceptions.

TRAUBE avait donc constaté une propriété physique des narcotiques : les alcools, esters..., sont généralement actifs sur la tension superficielle et, conformément au principe de GIBBS, se rassemblent à la surface de séparation des phases (phasengrenzfläche), acquérant ainsi une « chance » de pénétrer rapidement dans la cellule.

De plus, et c'est là le point de vue original, sinon absolument confirmé, TRAUBE a montré, par les travaux de l'école de WARBURG ⁽⁹⁾, de VERWORN, de SHRYVER et de ses élèves directs ⁽¹⁰⁾, que les substances actives sur la tension superficielle avaient aussi la propriété d'inhiber les processus d'oxydation ⁽⁹⁾, et d'autres réactions chimiques, d'accélérer ou de provoquer les floculations ⁽¹¹⁾, d'augmenter le gonflement ⁽¹²⁾ et avant tout d'abaisser les potentiels bioélectriques ⁽¹³⁾. Le gros mérite de TRAUBE est d'avoir relié la propriété physique de l'activité de surface à un ensemble de phénomènes biologiques de la plus haute importance : actions catalytiques négatives, capacité osmotique, excitabilité ⁽¹⁴⁾ (potentiels bioélectriques).

A l'actif de la thèse de TRAUBE, KOPACZEWSKI ⁽¹⁵⁾ montre que

(9) WARBURG. *Bioch. Z.*, 1921, t. **119**, p. 134.

(10) Bibliographie in TRAUBE. *Pflügers Archiv.*, 1913, t. **153**, p. 276.

(11) FREUNDLICH u. RONA. *Bioch. Z.*, 1917, t. **81**, p. 87.

MEYERHOFF. *Bioch. Z.*, 1918, t. **86**, p. 325.

(1) SHRYVER. *Proc. Roy. Soc.*, 1910, t. **83**, p. 96 ; 1914, t. **87**, p. 366.

TRAUBE. *Pflügers Archiv.*, 1919, t. **176**, p. 72.

(13) ABL. *Pflügers Archiv.*, 1910, t. **132**, p. 521.

GRUMBACH. *Ann. Chim. Phys.*, 1911, t. **24** [8], p. 463.

J. LOEB u. R. BEUTNER. *Bioch. Z.*, 1913, t. **51**, p. 303.

R. BEUTNER. *J. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1927, t. **31**, p. 305.

(14) BRINCKMANN u. SZENT GYÖRGYI. *Bioch. Z.*, 1923, t. **139**, p. 261, 270, 274.

(15) KOPACZEWSKI. *C. R. Acad. Sc.*, 1923, t. **176**, p. 1577. — *Archiv. de Physique biolog.*, 1921, t. **1**, p. 145.

ABELIN. *Bioch. Z.*, 1923, t. **141**, p. 458.

presque toutes les substances narcotiques diminuent la tension superficielle de l'eau. ABELIN établit une relation au sujet de la phényl-éthylamine entre les forces anesthésiques, les pH^+ et les tensions superficielles. TIFFENEAU et FOURNEAU, au sujet des benzhydrylamines alcoxylées constatent que la tension superficielle diminue en même temps que croît le pouvoir anesthésique.

Les travaux de REHBINDER et OKUNEFF (16) apportent à TRAUBE la confirmation de ses conceptions sur l'importance de l'activité de surface limitante (*grenzflächenaktivität*) dans la répartition des substances actives. Ces physiciens russes déterminent l'activité de surface limitante par la méthode aux bulles d'air de CANTOR adaptée. Après une étude des relations de la polarité chimique, d'une part, avec l'orientation des molécules adsorbées selon les idées de LANGMUIR et de HARKINS (17) et, d'autre part, avec la solubilité réciproque des deux phases et la constante diélectrique, ils montrent qu'un grand nombre de substances très actives au point de vue biologique : adrénaline, matières colorantes, trypanbleu, acides gras..., n'ont aucune action sur la tension superficielle *eau/air*, mais sont au contraire fortement actives à la surface de séparation *eau/huile*, davantage pour *eau/benzine* et encore beaucoup plus à l'interface *eau/éther de pétrole*, activité qui permet, dans certains cas, une grande finesse d'analyse.

Sur cette base, il est possible de mieux concevoir les phénomènes de liposolubilité, de coloration vitale, de perméabilité en un mot, réunis dans une théorie générale de l'adsorption (18).

*
* *

Il est encore un peu prématuré d'exposer les travaux ayant trait aux phénomènes chimiques du système nerveux, et à leurs modifications sous l'influence des anesthésiques, tels que le ralentissement des oxydations.

(16) REHBINDER *Bioch. Z.*, 1927, t. **187**, p. 19-32. — *Z. f. Physik. Ch.*, 1924, t. **111**, p. 447 ; 1926, t. **121**.

OKUNEFF. *Bioch. Z.*, 1927, t. **187**, p. 37.

(17) LANGMUIR. *J. Am. Chem. Soc.*, 1917, t. **39**, p. 1848.

HARKINS. *J. Am. Chem. Soc.*, 1916, t. **38**, p. 242 ; 1920, t. **42**, p. 700 ; 1921, t. **43**, p. 35.

O. LORANT. *Pflügers Archiv.*, 1914, t. **157**, p. 238.

(18) KREBS u. WITTGENSTEIN. *Pflügers Archiv.*, 1926, t. **212**, p. 282.

Ne faudrait-il pas, au titre de la perméabilité, selon HAMBURGER (19), tenir compte des modifications de l'équilibre ionique $\frac{\text{Ca}^{++}}{\text{K}^{+}}$ qui semble devoir jouer un rôle considérable dans les phénomènes d'échange entre le plasma et la cellule. Cet équilibre entre les ions alcalins et terreux serait aussi à invoquer au sujet de l'excitabilité. Malgré des travaux très encourageants dans ce sens, tels que ceux de SIMON et SZELOCZEY (21), qui ont montré que la teneur en calcium du nerf varie sous l'action de la cocaïne, les bases chimiques ne semblent pas encore suffisamment solides pour se prêter à un exposé didactique (20).

En jetant un regard d'ensemble sur ces innombrables travaux, on ne peut qu'être frappé de la complexité du problème de la narcose et de l'intrication extraordinaire des phénomènes physiques et chimiques qui peuvent intervenir et que la seule considération de l'un d'eux ne peut évidemment expliquer.

Avec la règle de Ch. MEYER et OVERTON, dans une même série chimique, le parallélisme étroit de l'activité narcotique et du coefficient de partage lipides/eau, fournit au pharmacologiste un tremplin assez sûr pour s'élancer dans la recherche systématique.

Entre les mains de O. GROS (22), cette notion appliquée aux anesthésiques locaux a été très fertile. Le sel d'anesthésique en solution et au contact des tissus ne tarde pas à être hydrolysé et probablement seule la partie liposoluble, la base libérée, doit être anesthésique. S'il en est bien ainsi, les solutions des bases doivent être plus actives que les sels, et parmi les sels, ceux qui sont facilement hydrolysés, c'est-à-dire les sels à acide faible, doivent agir plus rapidement. L'expérience a confirmé que les bases de la cocaïne, novocaïne, alypine, eucaïne, stovaïne, para-

(19) Mlle E. BACHRACH. *La semi-perméabilité en biologie d'après Hamburger*, Paris, Chahine.

(20) Bibliographie in H. WINTERSTEIN. *Der Stoffwechsel des peripheren Nerven Systems*. Handb. d. Norm. u. path. Physiol., t. 9, 1929, p. 365.

(21) A. SIMON u. J. SZELOCZEY. *Bioch. Z.*, 1928, t. 193, p. 393.

(22) O. GROS. *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1910, t. 62, p. 380 ; t. 63, p. 80 ; 1911, t. 64, p. 66 ; 1912, t. 67, p. 132. — *Hdbuch der Normal u. Pathol. Physio.*, t. 9, 1929, J. Springer, Berlin.

lysent le nerf moteur à des concentrations beaucoup plus faibles que les sels. Les bicarbonates agissent à doses moindres et plus vite que les chlorhydrates sur le têtard, avec abaissement de la tension superficielle (TRAUBE) ; résultats qui sont confirmés par SOLLMANN sur les fibres motrices et sensitives du sciatique et sur la peau de grenouille, ainsi que par PROTZ par cette dernière technique.

Dans cette voie, l'industrie prépare des sels d'acides faibles tels que carbonates, borates, plus facilement hydrolysés et effectivement plus actifs, mais de fabrication difficile.

La conception de TRAUBE, modelée sur les plus récents travaux des physiciens, ouvre de nouveaux horizons sur le rôle des groupements fonctionnels chimiques dans leurs rapports avec les phénomènes physicochimiques qui conditionnent la vie normale de la cellule. Dans une étude des anesthésiques, même si l'interprétation nous échappe encore, il est aussi nécessaire d'étudier les modifications de la tension interfaciale que celles du coefficient de partage. Peut-être bientôt la mesure de la constante diélectrique comme témoin de l'aptitude de la substance à se polariser et à s'orienter dans la phase adsorbée deviendra une notion courante, car l'activité de surface est d'autant plus grande que la constante diélectrique de la substance active est plus faible. Or, la répartition de la substance active entre les deux phases dépend de cette activité de surface, et celle-ci va parallèlement à la tension des liquides envisagés (REHBINDER, OKUNEFF, FURTH et KELLER) (23).

(23) R. FÜRTH u. R. KELLER. *Bioch. Z.*, 1923, t. **141**, p. 187 ; t. **136**, p. 163 ; 1921, t. **115**, p. 134. — *Ann. d. Physik*, 1923, t. **70**, 63.

CHAPITRE VI

MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES PROVOQUÉES PAR LES ANESTHÉSQUES LOCAUX

Peut-on trouver une explication des phénomènes de la narcose dans des modifications histologiques éventuelles subies par le système nerveux ?

Déjà, en 1885, S. ARLOING ⁽¹⁾ se pose cette question au sujet de l'action de la cocaïne et il constate bien en effet une sorte de coagulation, mais opérant sur le nerf dissocié, l'intéressant de sa communication est mis en échec par l'altération mécanique.

Pas davantage ne s'imposent les conclusions des travaux de VEREBELLEY et HORWATH ⁽²⁾ en 1898, de ODIER en 1903.

SANTESSON ⁽³⁾ emploie, en 1909, les méthodes histologiques : les nerfs traités par des solutions de cocaïne, de stovaïne, puis fixés et colorés, présentent des modifications de la gaine de myéline qui, dans certains cas, peut disparaître; le cylindraxe est toujours rétréci.

MARINESCO et STANESCO ⁽⁴⁾, en 1911, reprennent cette étude sur des bases plus physiologiques. Le nerf frais et soumis à

(1) S. ARLOING. *C. R. Soc. Biol.*, 1885, t. **37**, p. 15.

(2) VEREBELLEY et HORWATH. *Arch. int. de Pharmaco et Ther.*, 1898, t. **4**, p. 361.

(3) SANTESSON. *Skand. Arch. f. physio.*, 1909, t. **21**, p. 35.

(4) MARINESCO et STANESCO. *C. R. Soc. Biol.*, 1911, t. **70**, p. 608.

l'action de l'anesthésique, est examiné à l'immersion et à l'ultra microscope ; sous l'action de la cocaïne, de la stovaïne, la fibre nerveuse prend un contour plus précis, puis devient sinueuse, tandis que la gaine de myéline se déforme. Ces modifications sont d'autant plus accusées que la concentration est plus élevée. Sous l'action du chloroforme et de l'éther, les altérations et le gonflement de la myéline sont accompagnés d'irrégularités du cylindraxe.

LAPICQUE et LEGENDRE (5) placent le nerf péronier ou tibial d'une grenouille en liaison avec ses centres et ses terminaisons, entre lame et lamelle formant chambre humide grâce à un tour de main. Ils examinent le nerf ainsi en place, normal, à l'objectif à immersion permettant de très bien suivre les modifications des fibrilles sous l'action des solutions d'anesthésique que l'on fera circuler dans la chambre.

Sur une préparation symétrique un aide suit au moyen de la chronaxie les variations de l'excitabilité du nerf, par excitation du sciatique. On sait que les anesthésiques, locaux et généraux, élèvent la rhéobase et abaissent la chronaxie.

Sous l'influence d'une solution de cocaïne à 2 % isotonique, on observe que les gaines de myéline deviennent plus visibles, brillantes, et saillantes, comme une baguette de verre; puis la gaine commence à gonfler en même temps que sa réfringence augmente. Le gonflement s'accroît encore mais la réfringence diminue, puis la surface en contact avec le cylindre-axe devient irrégulière avec apparition de protubérance, de bosselures tendant à se réunir d'un bord à l'autre. En certains endroits, on a l'impression que le cylindraxe est réduit à un espace presque virtuel.

A ce moment l'excitabilité électrique a disparu, ainsi qu'on le constate sur la préparation symétrique traitée identiquement avec la solution de cocaïne à 2 %.

Si l'on substitue à la solution de cocaïne de l'eau physiologique, on assiste à la régression lente mais partielle de ces phénomènes : les protubérances diminuent de volume le cylindraxe

(5) LAPICQUE et LEGENDRE. *C. R. Acad. Sc.*, 1914, t. **158**, p. 803-1592. — *C. R. Biol.*, 1914, t. **77**, p. 54. — *J. Physio et path. gen.*, 1922, t. **20**, p. 164.

s'élargit aux points où il avait été étranglé, la paroi myélinique finit par se rétracter et redevient brillante.

La novocaïne, l'éther, l'eau chloroformée provoquent des modifications analogues qui, par contre, ne s'observent pas au cours de l'anesthésie générale.

Au cours de la rachianesthésie, on s'est inquiété de l'ordre d'imprégnation médullaire par les anesthésiques locaux et des altérations histologiques qui pouvaient en résulter. Forgue (6) dans son rapport sur la rachianesthésie relève les observations suivantes :

VAN LIER, examinant après 6, 12, 24 heures la moelle des chiens auxquels on a injecté de la stovaïne dans le sac dural, signale qu'au niveau du point d'injection, les cellules ganglionnaires sont tuméfiées et de contour indistinct, les corpuscules de Nissl désagrégés. Les cellules ganglionnaires de la moelle allongée sont normales, excepté chez les animaux morts par arrêt respiratoire après l'injection; douze heures après l'injection l'état de la moelle est revenu à la normale.

WOSSIDLO, avec la stovaïne, l'alypine, la novocaïne, la tropacocaïne, confirme l'exactitude de ces modifications histologiques de la moelle, qu'il trouve à leur maximum au niveau du point d'injection, les cornes postérieures étant plus lésées que les antérieures. Mais ce sont là des troubles passagers.

SPIELMEYER cependant apporte des documents anatomo-pathologiques, en particulier le cas impressionnant d'une femme décédée à la suite de rachistovaïnisation et chez qui il a constaté des lésions étendues des cellules ganglionnaires, consistant dans des phénomènes chromolytiques, des altérations nucléaires, de la tuméfaction des corps cellulaires.

FORGUE en conclut que, en règle presque constante, la rachianesthésie a pour résultat d'intercepter la conduction radiculaire sans léser la conduction médullaire. L'action sur la moelle est superficielle et doit être évitée par la réduction des doses. L'imprégnation des racines est temporaire et dépend de modifications histologiques transitoires, vraisemblablement de même ordre que celles qui ont été vues par LAPICQUE et LEGENDRE.

(6) FORGUE: 37^e Congrès français de Chirurgie, 1928, p. 167.

Mais il n'est pas invraisemblable que la suppression de la conduction soit liée à une modification de la perméabilité du nerf sous l'influence des anesthésiques ainsi que le laissent entrevoir LAPICQUE et LEGENDRE en conclusion de leur mémoire.

CHAPITRE VII

ACTION TOXIQUE DES ANESTHÉSQUES LOCAUX

L'affinité spéciale des anesthésiques locaux pour la substance nerveuse, leur *tropisme* peut faire d'eux des agents très toxiques s'ils viennent à diffuser dans l'organisme et parviennent aux centres.

Cette diffusion très grande pour certains anesthésiques tels que la novocaïne peut être en partie limitée par la vaso-constriction provoquée par une injection simultanée d'adrénaline. Celle-ci à la fois favorise l'action anesthésique locale en fixant sur place à une concentration suffisante l'anesthésique et en exaltant ce pouvoir (*potenzierung* que l'on a traduit *potentialisation* au lieu d'*exponentialisation* qui serait plus exact).

Cependant, l'observation clinique a signalé les dangers de l'adrénaline qui ne peut être toujours employée; d'autre part, la rapidité d'absorption de certaines muqueuses, telles que la muqueuse uréthrale ou vésicale, que l'on ne peut maîtriser imposent la détermination de la toxicité de ces corps.

La toxicité de la cocaïne est à l'origine de la recherche de nouveaux corps qui posséderaient un pouvoir anesthésique égal ou supérieur, mais une toxicité de beaucoup inférieure. Cette détermination devant être réalisée au laboratoire avant tout essai chirurgical, sa technique moderne, autant que les particularités de l'action toxique de ces corps méritent quelque description.

A côté de cette action qui peut être mortelle par intoxication des centres bulbaires, beaucoup d'anesthésiques présentent des phénomènes d'irritation locale, de causticité que l'usage seul enseigne, et que rapportent à propos de chacun d'eux les traités de Pharmacologie (1).

HOFFMANN et KOCHMANN ont proposé de définir un indice anesthésique inspiré par les travaux d'EHRlich sur les arsenicaux.

Dans leur formule, W est la valeur anesthésique de l'agent

$$W = \frac{1}{K} L$$

K la concentration anesthésique limite pour 100 et L la dose léthale.

Sans discuter la valeur de cette formule, simpliste dans la seule considération de ces facteurs dont la détermination est nécessaire, mais non suffisante pour en justifier l'emploi, on verra que tant qu'une convention n'aura pas standardisé les méthodes de mesure du pouvoir anesthésique, et de la dose léthale, chaque auteur attribuera un indice différent au même corps.

Nous envisagerons donc dans sa généralité la détermination de la dose léthale, puis dans un deuxième paragraphe la dose léthale suivant la voie d'introduction des anesthésiques locaux.

DÉTERMINATION DE LA DOSE LÉTHALE

L'importance grandissante de l'introduction de médicaments très actifs par la voie intra-veineuse ou sous-cutanée dans l'organisme (tels que les arsenicaux, l'insuline), ou le souci d'obtenir des préparations extractives, toujours identiques à elles-mêmes,

(1) SOLLMANN. A. *Manual of pharmacology*, 3^e Edit. 1927, Saunders Cie, Philadelphie-Londres.

MEYER u. GOTTLIEB. *Experimentelle Pharmacologie*.

HEFFTER. *Handbuch der exp. Pharmak.* 1920, t. II. Berlin, Springer.

SEIFERT. *Die Neben Wirkungen der modernen Arzneimittel*.

bien qu'elles soient plus impures et plus altérables (Digitale, Aconit...) ont imposé la détermination de la toxicité de ces médicaments par la recherche de la dose mortelle. La sensibilité individuelle des animaux, variable d'un lot à un autre n'a pas tardé à suggérer des emprunts à la méthode de calcul des statistiques basées sur le calcul des probabilités.

C'est là, un gros progrès qui, dans des conditions définies, peut affirmer l'exactitude d'une activité imposée par une Pharmacopée, par une convention, avec un coefficient d'erreur connu d'après le nombre d'animaux expérimentés (2).

On peut envisager deux types de méthode de détermination de la dose mortelle :

1°. L'une consiste à injecter la substance à analyser d'une façon continue, suivant des modalités définies de concentration, vitesse, voie d'introduction... jusqu'à ce que mort s'ensuive.

2°. L'autre consiste à injecter des doses uniques, connues, arbitrairement croissantes, à une série d'animaux jusqu'à trouver celle qui est mortelle.

Ces doses individuelles étant trouvées, il importe d'en définir l'exactitude.

I. — Dose léthale par injection progressive

Envisageons le premier cas, ce n'est pas celui qui est employé dans le cas des anesthésiques locaux. On peut appliquer la méthode que BURN (3) a définie en s'appuyant sur les travaux de statistique de ELDERTON et ELDERTON (4). On doit considérer comme vraie valeur de la dose léthale celle qui étant déterminée sur un certain nombre d'animaux ne sera pas changée en y incorporant les résultats d'une autre série d'animaux.

(2) Le professeur M. TIFFENEAU, spécialement qualifié, a tout particulièrement attiré l'attention des pharmacologistes français sur l'évolution de cette standardisation dans ses deux remarquables et précieuses « *revues de pharmacologie* » du *Paris Médical*, 16 juin 1928, 15 juin 1929.

(3) BURN. *Methods of Biological Assay*, 1928, Oxford, University Press.

(4) ELDERTON a. ELDERTON. *Primer of statistics*, 4^e Edit. 1923, London Black.

Les doses léthales V sont déterminées sur un certain nombre d'animaux n (5 par exemple) dont la *moyenne arithmétique* est :

$$\frac{\sum V}{n}$$

en prenant toutes les observations sans en éliminer les cas aberrants comme le fait LIND VAN WYNGAARDEN (5). Mais chaque détermination individuelle diffère de cette moyenne par un écart d . On appelle *écart moyen* individuel le chiffre défini par la formule

$$\sqrt{\frac{\sum d^2}{n}}$$

si le nombre des animaux est assez grand, ou bien s'il est restreint

$$\sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}}$$

On voit que cet écart standard est obtenu en prenant la racine carrée du quotient, de la somme des carrés des écarts individuels d , par le nombre n des observations.

Cette constatation que l'exactitude dépend non du nombre des observations, mais de la racine carrée de ce nombre, conduit aussi pour la mesure de l'exactitude d'une moyenne, à la détermination d'un *écart moyen de la moyenne* dont la formule est la suivante

$$\frac{1}{\sqrt{n}} \times \text{Ecart moyen} = \sqrt{\frac{\sum d^2}{(n-1) n}}$$

Cependant des cas particuliers, les susceptibilités individuelles, peuvent se rencontrer dans un nombre plus grand de sujets. Pour s'en affranchir on peut prévoir une plus large oscillation de la moyenne, il suffira pour cela de multiplier par 2 l'écart standard (ou moyen) de la moyenne, pour être à l'abri de variations sensibles sur 32 séries et le coefficient 3 les prévient dans 370 séries analogues à celle qui a servi à prendre les pre-

(5) LIND VAN WYNGAARDEN. *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1926, t. **113**, p. 40; t. **114**, p. 21.

nières observations. Dans ce cas exemple, la formule de la vraie dose léthale prise sur cinq animaux et valable pour (5×370) 1850 animaux, est donc

$$\frac{\sum V}{n} \pm 3 \sqrt{\frac{\sum d^2}{(n-1) n}}$$

Un travail tout récent exécuté dans le laboratoire de TIFFE-NEAU par Jeanne LÉVY et J. PICHOT (6) sur le dosage biologique de la digitale en réalise l'application.

II. — Dose léthale par injection massive

L'autre cas plus fréquent se pose lorsque par tâtonnements systématiques on injecte en une seule fois la dose toxique de substance, soit que l'on fixe le nombre des survies, soit celui des morts, soit aussi le pourcentage d'apparition d'un phénomène (tel que la convulsion chez la souris insulinée, ou l'œstrus chez la souris ovariectomisée et injectée d'hormone œstrale...).

TREVAN (7) a particulièrement insisté sur ces difficultés et sur les erreurs des déterminations de la toxicité. Un exemple qu'il a développé est celui du chlorhydrate de cocaïne injecté par voie intraveineuse à la souris (tableau 6).

On peut exprimer d'après TRÉVAN cette toxicité de trois façons différentes :

1. *La moyenne arithmétique* de toutes les doses individuelles, calculée ainsi qu'il suit :

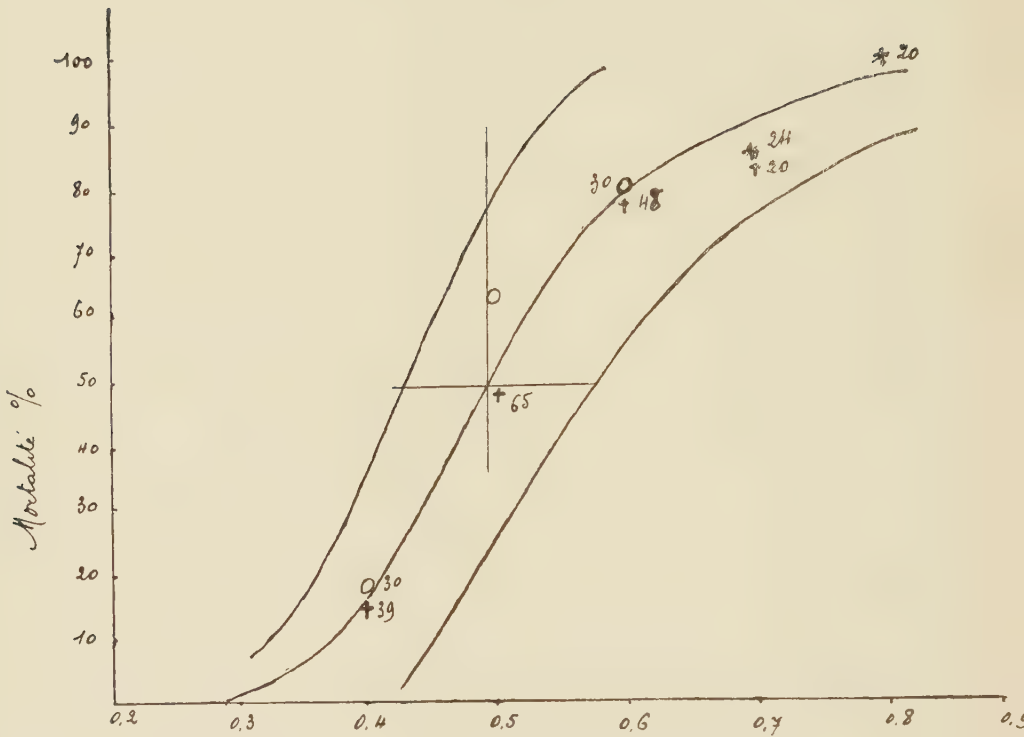
si d est la moyenne correspondant à deux doses voisines successivement essayée, f étant la différence entre le pourcentage des mortalités des deux doses essayées pour l'intervalle correspondant à d , on fait alors pour chaque intervalle le produit $f \times d$

d'après l'auteur la moyenne arithmétique sera donnée par la formule

$$\frac{\sum f \times d}{\sum f}$$

(6) Jeanne LÉVY et J. PICHOT. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, t. **36**, p. 593-668.

(7) TREVAN. *Proceeding of Th. Royal Soc.*, 1927, t. **101** (B), p. 483.



Dose de chlorhydrate de cocaïne en mg pour 20 grs de souris.

TABLEAU VI

Intervalle des doses	Doses moyenne d	Différence dans le pourcentage de mortalité = f	$f \times d$
0,2 — 0,3	0,25	1	0,25
0,3 — 0,4	0,35	15	5,25
0,4 — 0,5	0,45	38	17,11
0,5 — 0,6	0,55	25	13,76
0,6 — 0,7	0,65	11	7,15
0,7 — 0,8	0,75	6,5	4,88
0,8 — 0,9	0,85	2,5	2,125
0,9 — 1	0,95	1	0,9 5
		$\Sigma f = 100$	$\Sigma f d = 51,475$

ici on aura d'après le tableau $\frac{51,475}{100} = 0,515$

2. *La dose léthale médiane* (médián individual lethal dose) c'est-à-dire la valeur particulière de la dose léthale individuelle qui, injectée à un groupe suffisamment grand en fuera exactement 50 %. $D L_{50}$.

On peut la déduire de la courbe de mortalité, ou mieux la calculer en interpolant les chiffres du tableau, soit ici entre 0.4 et 0.5

$$\text{exactement } 0,4 + \frac{50 - 16}{38} \times 0,1 = 0,4895$$

3. *La dose léthale la plus probable* (the mode) c'est-à-dire la dose léthale individuelle qui réussit le plus fréquemment et qui est la dose pour laquelle se produit l'inflexion en pente rapide de la courbe en S de la mortalité :

Sur le graphique elle est comprise entre 0.4 et 0.5 elle est mieux définie par la formule de YULE

dose probable = moyenne arithm.—3 (moyen. arithm.—dose méd.)

pour ce cas de la cocaïne elle est 0.439.

De ces différentes expressions de la dose toxique il semble à TRÉVAN que la dose léthale qu'il convient d'adopter doit être la médiane plutôt que la moyenne arithmétique ou que la dose la plus probable. On peut se fixer du reste une mortalité définie, par exemple une dose léthale pour 50 % des individus $D L_{50}$.

L'erreur peut être calculée par la formule suivante qui donne *l'écart moyen*

$$\sqrt{p-q-N}$$

p étant la probabilité de mort, q celle des survies, N le nombre des animaux utilisés.

Ainsi dans le cas envisagé par l'auteur, prenons le cas de 30 animaux, la dose médiane étant 0,490, c'est-à-dire pour $D L_{50}$, on a $p = q = 0.5$ et l'écart moyen devient

$$\sqrt{0,5 \times 0,5 \times 30} = 2,74$$

On pourra dire que, avec la dose de 0,490, la survie sur 30 animaux injectés sera : $15 \pm 2,74$.

Pour augmenter la certitude, par exemple sur 371 séries de 30 animaux, on prendra 3 écarts et la survie s'exprimera par la formule :

$$15 \pm 3 \times 2,74 \text{ soit en } \% 50 \pm 27,4$$

Inversement, à partir de ces chiffres, on peut tracer des courbes représentant les *écarts limites de la caractéristique* d'où l'on déduit les écarts limites de la dose léthale minima pour une mortalité de 50 %, soit ici 0,576 à 0,430, doses valables pour 371 séries de 30 animaux.

Technique

En principe, lorsqu'il s'agit d'une drogue inconnue, les animaux sont répartis en petits groupes de 2 ou 3 animaux qui sont injectés à doses croissantes selon les puissances de 2. Ayant trouvé entre deux doses le passage entre la mort et la survie, on utilise un groupe plus considérable d'animaux à la dose intermédiaire et on établit la courbe caractéristique si possible pour 2 doses DL_{25} et DL_{50} . La dose léthale minima médiane DL_{50} est définie avec d'autant plus de précision, que le nombre des animaux est plus grand et d'après les formules précédentes.

A moins qu'il n'y ait faute de technique reconnue, il ne faut pas éliminer les résultats même très aberrants.

Une autre formule a été récemment proposée par DURHAM, GADDUM et MARCHAL (8) dont TIFFENEAU (9) signale l'extrême précision dans le cas de la détermination de la toxicité des arsénobenzènes.

L'intérêt de ces modes de détermination de l'apparition d'un phénomène en fonction de la quantité de substance utilisée, peut

(8) F. DURHAM, J. GADDUM, J. MARCHAL. *Medical Research Council*, 1929, London.

(9) M. TIFFENEAU. *Paris Médical*, 1929, 15 juin, p. 568.

déborder la pure toxicologie et s'appliquer à une foule de faits biologiques ⁽¹⁰⁾ que l'on se propose d'évaluer quantitativement en particulier à l'évaluation des moyennes.

TOXICITÉ SUIVANT LES VOIES D'INTRODUCTION

Un fait domine la question, c'est la fixation partielle et l'altération qu'éprouve l'anesthésique local, au cours de sa circulation dans l'organisme; ainsi s'explique la variation des manifestations toxiques avec la concentration, à l'arrivée au système nerveux central.

1° Pour une même quantité de substance par kilogramme d'animal, la toxicité est d'autant plus grande que la concentration de la solution injectée est plus élevée.

Ainsi l'expérience de MAUREL reprise par BRAUN et WEYGAND est typique : un lapin de 1.800 gr. éprouve de graves phénomènes toxiques avec cinq milligrammes de chlorhydrate de cocaïne injectée dans la veine marginale de l'oreille à une concentration de 10 %, mais supporte sans aucune réaction la dose de 20 milligrammes en solution à 0,1 %. De même, pour l'eucaine B, l'acoïne ⁽¹¹⁾.

C'est là un phénomène qui a été fréquemment observé au cours de l'usage chirurgical de ces corps.

2° Des quantités de substance plusieurs fois toxiques sont tolérées si elles sont administrées en un temps suffisamment long ou par doses subtoxiques fractionnées (KURODA ⁽¹²⁾, EGGLESTON et HATCHER ⁽¹³⁾).

Cette notion conduit à un indice très intéressant : *l'indice de désintoxication*, qui se révèle différent pour les divers anesthésiques locaux. Par injection intraveineuse une dose mortelle de novocaïne, stovaïne, eucaine, alpine est désintoxiquée en 20 minutes; pour l'holocaïne à peu près 30 minutes sont nécessaires; pour la cocaïne la désintoxication ne se produit qu'après

(10) SCOTT. *J. biol. chem.*, 1927, t. **73**, p. 81.

(11) BRAUN. *Die Örtliche Befäubung*, 1925, p. 118-124.

(12) KURODA. *Bioch. Z.*, 1927, t. **181**, p. 172.

(13) EGGLESTON a. HATCHER. *J. of Pharmac.* 1919, t. **13**, p. 433.

une heure et les doses ultérieures le sont beaucoup moins rapidement.

3° Les doses léthales pour une même voie d'introduction sont variables suivant l'animal choisi.

Le tableau suivant emprunté à GROS résume fidèlement les expériences faites dans ce sens par différents auteurs.

Injection sous-cutanée

Doses léthales en mgr. par kgr. d'animal				
Grenouille solution à 2 % (1)	Souris solution à 2 % (1)	Cobaye solution à 2 % (2)	Cobaye solution à 1 % (3)	Lapin solution à 10 % (4)
novocaïne 2.600	eucaïne 780	tropacocaïne 200	novocaïne 550	eucaïne 450
eucaïne 1.300	novocaïne 650	alypine 75	tropacocaïne 270	novocaïne 420
tropacocaïne 1.300	tropacocaïne 650	novocaïne 40	eucaïne 250	tropacocaïne 320
stovaïne 975	stovaïne 520	eucaïne 30	stovaïne 180	stovaïne 250
cocaïne 780	cocaïne 325	cocaïne 25	alypine 70	cocaïne 180
alypine 390	alypine 260	stovaïne 25	cocaïne 50	alypine 130

(1) Le Brocq = Brit. méd. J. 1909/783.

(2) Hoffmann U. Kochmann = Beitr Klin. chir., t. 91, p. 489 (1914).

(3) Kuroda = Bioch Z. (1927) t. 181, p. 172.

4° Pour un même animal, les doses mortelles sont variables suivant la voie d'introduction.

Le remarquable travail de KURODA donne en un tableau d'ensemble: les doses léthales en mgr. par kgr. d'animal des divers anesthésiques introduits par voie sous-cutanée, intra-artérielle, intra-veineuse, intra-péritonéale, à la même concentration de 1 %.

Doses léthales en mgr. par kgr. de cobaye

Injection par voie sous-cutanée	Injection Intra-péritonéale	Injection Intra-artérielle	Injection Intra-veineuse
novocaïne 550	novocaïne 600	novocaïne 140	novocaïne 50
tropacocaïne 270	tutocaïne 250	tutocaïne 80	stovaïne 40
tutocaïne 270	stovaïne 230	eucaïne 70	eucaïne 30
eucaïne 250	psicaïne 200	stovaïne 65	tutocaïne 30
stovaïne 180	eucaïne 180	tropacocaïne 50	tropacocaïne 25
psicaïne 90	tropacocaïne 170	cocaïne 40	psicaïne 20
alypine 70	alypine 100	alypine 35	cocaïne 20
holocaïne 60	cocaïne 60	psicaïne 30	alypine 15
cocaïne 50	holocaïne 50	holocaïne 25	holocaïne 15

Enfin, c'est un fait d'observation constante que les animaux peuvent présenter à quelques jours d'intervalle des tolérances bien différentes.

De ces faits d'expérience, il semble bien résulter qu'il n'est pas possible de parler de dose léthale que dans des conditions bien définies et en multipliant les essais. Notons encore qu'il est assez difficile d'induire un classement des anesthésiques dans l'organisme humain d'après celui que reproduit l'expérimentation animale car là il est très variable.

La toxicité plus grande de ces anesthésiques locaux par la voie veineuse peut très bien s'expliquer par l'absence de la désintoxication que leur font subir les tissus au niveau des capillaires. La sensibilité élective du système nerveux central, dont l'impré-

gnation est à l'origine des symptômes de l'intoxication aiguë, montre qu'il suffit que le sang qui l'irrigue contienne un seul instant l'alcaloïde à une concentration suffisante pour que se déclenchent les manifestations toxiques. On ne peut, dans ces conditions, parler de dose maxima.

En définitive, c'est une question de concentration locale qui règle l'apparition des phénomènes d'anesthésie locale et aussi d'intoxication bulbaire.

CHAPITRE VIII

LES MÉTHODES DE MESURE DE L'ACTIVITÉ DES ANESTHÉSQUES LOCAUX

Au fur et à mesure que la synthèse chimique développait le chapitre des médicaments à action localement anesthésique le besoin se faisait sentir de comparer entre eux et aux alcaloïdes naturels cocaïne et tropacocaïne, ces corps nouveaux pour juger de leurs avantages et par suite de leur raison d'être.

L'analogie entre anesthésiques généraux et locaux a longtemps pesé sur les méthodes d'essai physiologique de ces derniers. En ce sens, on n'a pas hésité à recourir à la comparaison de leur action sur des organismes entiers (microbes, amibes, infusoires, têtards, grenouilles, poissons), ou sur des cellules ou organes isolés (hématies, leucocytes, intestin, muscle, cœur), c'est-à-dire que l'on a bien souvent confondu la propriété toxique générale pour le protoplasme et les centres nerveux, avec ce qui est, au contraire, l'action spécifique de ces corps: leur pouvoir d'inhibition réversible des capacités fonctionnelles du nerf sensitif ou de ses terminaisons qui doit seul être à la base des méthodes de mesure et de comparaison.

J. RÉGNIER (1), dans son travail d'ensemble richement docu-

(1) J. RÉGNIER. *Les méthodes de mesure de l'activité des Anesthésiques locaux*, Thèse Médecine Paris 1929. Brulliard St-Dizir.

menté, a fait une revue de toutes les techniques utilisées et après une judicieuse critique des unes et des autres, expose des méthodes très objectives à base physiologique indiscutable qu'il a mises au point, seul, ou sous l'inspiration de H. CARDOT. Ce sont ces techniques qui ont été utilisées au cours de ce travail. Ce traité dispensera de revenir sur l'historique de ces méthodes; et nous lui emprunterons la matière de ce chapitre.

Nous avons vu que les anesthésiques locaux étaient utilisés pour interrompre le cours de l'influx douloureux soit au niveau des épithéliums ou muqueuses (c'est-à-dire des expansions nerveuses) dans l'anesthésie de surface, soit au niveau des ramifications nerveuses dans la profondeur des tissus: anesthésie par infiltration, soit enfin dans les troncs nerveux même: anesthésie de conduction.

On sait depuis longtemps que l'ordre de classement n'est pas le même pour les différents anesthésiques si on les compare entre eux dans ces divers modes d'anesthésie: les uns sont plus électivement des anesthésiques de surface, les autres plus électivement de conduction.

On peut étudier, en deux paragraphes, les méthodes qui ont été utilisées pour affirmer cette différenciation, action sur les terminaisons nerveuses, action sur les troncs nerveux.

Méthodes de mesure fondées sur l'anesthésie des terminaisons nerveuses

Ces expansions nerveuses sensibles ont été envisagées dans la peau, les muqueuses, le derme, sur la cornée.

Anesthésie de la peau de grenouille par imbibition

La grenouille privée de son cerveau, et dont on a aboli la circulation, par excision ou ligature du cœur, présente des réflexes de défense particulièrement nets dans les membres postérieurs, surtout le réflexe d'essuyage si l'on vient à immerger l'une des pattes dans une solution faiblement acide, par exemple une

solution d'acide chlorhydrique à 0,3 %. La *grenouille réflexe* de TÜRCK-SETSCHENOW a été ainsi utilisée pour observer si l'immersion dans une solution anesthésique abolissait la sensibilité, c'est-à-dire supprimait ou atténuait ultérieurement le réflexe de défense.

Cette absorption des anesthésiques par la peau de grenouille vue par ALMS en 1881, appliquée par GRADENWITZ en 1898 à la comparaison de la cocaïne, holocaïne, eucaïne, puis par IMPENS en 1905, devient la base d'une technique plus précise entre les mains de ZORN (2) en 1913, de SOLLMANN 1918 (3), de PROTZ (4) 1920. FROMHERZ (5), en 1922, s'inspire des modifications de ses devanciers pour essayer de la standardiser. Comme test de comparaison, les uns ont considéré le temps d'action nécessaire à l'abolition de la sensibilité en employant des solutions de même concentration, les autres ont choisi la concentration qui éteint le réflexe après immersion dans la solution anesthésique pendant un temps donné.

Ces résultats sont à peu près du même ordre que ceux que l'on obtient par les essais sur la cornée, avec ce fait que les irrégularités sont plus grandes, et que la diffusion est beaucoup plus lente que sur la cornée. SOLLMANN, de ce point de vue, observe des vitesses différentes de pénétration : rapide pour la cocaïne, elle est lente pour la tropacocaïne et même très lente pour la novocaïne.

Essais de mesure d'après le degré d'anesthésie des muqueuses

N'oublions pas que c'est en mastiquant la feuille de Coca que SCHERZER s'est rendu compte des propriétés anesthésiques de son principe actif, ce que PERCY confirma sur la cocaïne en 1857.

A. — SUR LA POINTE DE LA LANGUE. — Pour être très précieuse qualitativement et permettre rapidement de se rendre compte

(2) ZORN. *Z. f. exp. Path. u. Ther.* 1913, t. 12, p. 529.

(3) SOLLMANN. *J. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1918, t. 11, p. 9.

(4) PROTZ. *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.* 1920, t. 36, p. 238.

(5) FROMHERZ. *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.* 1922, t. 93, p. 34.

des propriétés anesthésiques d'une substance, l'abolition des perceptions sur la pointe de la langue ne peut servir de mesure. Méthode de chimiste, mais non de pharmacologiste, elle a cependant été employée encore dans des travaux tout récents par: SOLLMANN (6) en 1919, à l'occasion de ses travaux sur l'alcool benzylique, KUBOTA (1919), HJORT et KAUFMANN (1920), SEIFFERT et ANTHON (1924), STEIDLE (1927).

RÉGNIER, signalant les résultats peu exacts accusés par ces différents auteurs, rapporte ses essais personnels. L'appréciation de l'anesthésie est difficile et le trouble apporté par les sensations secondaires d'irritation, de causticité, enlèvent toute valeur quantitative à cette méthode.

B. — SUR LES MUQUEUSES GINGIVALES. — SOLLMANN (1919, pour les anesthésiques peu solubles, mais aussi pour les solutions, use de la méthode suivante: l'anesthésique est déposé sur un tampon de coton entre la lèvre et la gencive au niveau de la deuxième incisive et l'anesthésie est tâtée à intervalle de temps avec la pointe d'un crayon.

C. — SUR LA MUQUEUSE NASALE. — Les essais physiologiques de ZWAARDEMAKER, en 1889, pas plus que ceux pharmacodynamiques de SEIFFERT et ANTHON, s'ils indiquent les modifications de la sensibilité olfactive, ne peuvent se classer dans les méthodes de mesure.

Anesthésie des éléments nerveux intradermiques: Méthode à l'ampoule

BRAUN (7) en 1898 et avec ses élèves HEINZE 1898, RECKE 1903, LOEWEN et HEINECKE 1905, a voulu se placer dans des conditions d'appréciation très proches de celles qu'utilisent les chirurgiens soit que ceux-ci fassent comme RECLUS des injections traçantes, ou comme SCHLEICH de l'infiltration.

La solution est injectée chez l'homme dans le derme où elle

(6) SOLLMANN. *J. of. Pharm. a. exp. Ther.*, 1919, t. **13**, p. 355.

(7) BRAUN, *Die Örtliche Betäubung*, 1925, 7^e Edit., Barth Leipzig.

formé une ampoule qui devient rapidement insensible à la douleur.

L'importance qui a été donnée à cette méthode *Quaddelversuche* par les auteurs allemands, et par ailleurs les renseignements d'ordre divers qu'elle a pu donner, méritent qu'on s'y arrête un instant.

Anatomiquement, elle établit une transition entre le groupe des méthodes d'épreuve des terminaisons sensibles et celui des fibres nerveuses elles-mêmes, car l'ampoule atteint à la fois ces deux éléments.

L'ordre de disparition des sensations: chaud, froid, douleur, permet de définir l'intensité de l'anesthésie et il est aisé d'en mesurer la durée.

Entre les mains de BRAUN et de ses élèves, elle a permis de définir le seuil d'activité d'une substance, sa durée d'action en fonction de la concentration, l'importance des phénomènes secondaires: irritation, action caustique... L'importance de l'isotonie a été spécialement remarquée pour n'attribuer qu'à l'anesthésique, l'insensibilité qui se produirait à la longue avec des solutions hypo- ou hypertoniques.

Fréquemment utilisée, cette méthode a été perfectionnée à différentes époques :

HOFFMANN et KOCHMANN ⁽⁸⁾, en précisant les conditions générales, insistent pour que les recherches soient faites dans une même région nerveuse: le domaine du nerf radial par exemple; et à la sensibilité douloureuse par piqure d'épingle ils substituent la sensibilité tactile essayée par l'attouchement d'un coton effilé.

SOLLMANN ⁽⁹⁾ (1918) opère sur des ampoules de grosseur identiques obtenues par injections de 0 cc. 3 à 0 cc. 4 de liquide en trois endroits différents du bras. Il prend comme terme de comparaison la concentration qui donne le seuil de l'anesthésie tactile éprouvée au moyen d'un fil de cuivre fin ou d'un pinceau de coton.

Cités d'après : RÉGNIER :

(8) HOFFMANN u. KOCHMANN. *Deutsch. med. Woch.*, 1912, t. **48**, p. 2264.

(9) SOLLMANN. *J. Pharm. a exp. Ther.*, 1918, t. **11**, p. 69.

RHODE ⁽¹⁰⁾, 1921, juxtapose les différentes ampoules à la race interne du bras et tâte la sensibilité douloureuse à une excitation graduée réalisée au moyen d'une aiguille plus ou moins lourdement chargée.

La plupart des pharmacologistes allemands qui l'utilisèrent: GOTTLIEB ⁽¹¹⁾ 1923, WAGNER 1925, KOCHMANN 1926 ⁽¹²⁾, STEIDLE 1927 ⁽¹³⁾, TOMINAGA, HAYASHI 1927, attribuent une grande valeur à cette méthode.

On ne peut cependant se défendre de formuler certaines critiques. Son caractère hybride entre les méthodes d'épreuve des actions de surface et celles de conduction, pas plus que le choix de l'anesthésie tactile ne sont des objections bien graves.

Au contraire, des critiques beaucoup plus fondées reposent sur la fréquence des résultats aberrants dus, autant à l'auto-suggestion, qu'à la sensibilité très variable des sujets, sur les accidents de nécrose qui peuvent se produire lorsqu'on expérimente un produit inconnu, et enfin sur la difficulté de trouver des sujets dont la bonne volonté s'accommode de la multiplicité des tâtonnements nécessaires.

La méthode des injections intra-dermiques appliquée aux animaux par MOUKTARD, en 1909, sur le cobaye, PICQUAND et DREYFUS sur le lapin en 1910, VICKI sur le cobaye, KUBOTA en 1919 sur le lapin, PITTINGER 1921 sur le chien, ne semble pas dans l'ensemble constituer une amélioration bien grande, car l'objectivité des manifestations douloureuses est assez infidèle.

Comparaison des anesthésiques locaux d'après leur action sur les terminaisons nerveuses de la cornée

L'œil normal réagit par le rabattement de la paupière à un attouchement de la cornée; ce réflexe cornéen peut disparaître si l'on a instillé dans l'œil une solution anesthésique.

Cités d'après : RÉGNIER :

(10) RHODE. *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1921, t. **91**, p. 173.

(11) GOTTLIEB. *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1923, t. **97**, p. 113.

(12) KOCHMANN. *Deutsch. med. Woch.*, 1926, t. **40**, p. 1690.

(13) STEIDLE. *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1927, t. **120**, p. 100.

POULSSON, dès 1890, utilise ce réflexe extrêmement sensible pour comparer entre eux les dérivés de la cocaïne au point de vue de l'intensité et surtout de la durée de l'anesthésie, sur des yeux de lapin, de chat et de chien.

Depuis, il fut maintes fois utilisé, la technique gagnant en précision et en sensibilité avec les travaux de MERCK (1907, PICQUAND et DREYFUS (1910), MORGÉNROTH et GINSBERG (1912-1913), SOLLMANN, FROMHERZ (1922), GRAF (1923), SCHMITZ et LOEVENHARD (1924).

RÉGNIER ⁽¹⁴⁾, en 1923, reprend ce problème sans idées préconçues autres que celle de mettre au point une méthode sensible, objective et permettant de chiffrer les résultats. Dans la revue très minutieuse des travaux antérieurs, il relève les principales erreurs de ses devanciers dont les plus graves sont les suivantes :

Anesthésie par des quantités de solution très variables d'un essai à l'autre sans qu'il en soit tenu compte, si l'on se borne à remplir le sac conjonctival. Recherche trop irrégulière dans le temps, de la disparition de la sensibilité, et irrégularité de l'excitant utilisé. Moyennes prises sur un nombre d'expériences trop restreint. Erreur fondamentale dans l'*a priori* de l'identité des deux yeux du même animal. Ignorance trompeuse de l'accoutumance très rapide de la cornée aux anesthésiques, etc.

C'est en tenant compte des travaux antérieurs et de leurs erreurs, qu'il a mis au point la méthode suivante qui a été utilisée au cours de ce travail.

MÉTHODE DE J. RÉGNIER SUR LA CORNÉE DU LAPIN

PRINCIPE : Un œil normal réagit à la première excitation mécanique faite à l'aide d'un crin fin. Un œil anesthésié ne réagit plus à une excitation unique, mais à une série d'excitations rythmées dont le nombre varie avec la profondeur de l'anesthésie et lui semble proportionnel.

A un certain degré d'anesthésie la sommation des excitations

(14) J. RÉGNIER. *C. R. Acad. Sc.*, 1923, t. **177**, p. 558. — *Bull. Sc. Pharm.*, 1923, t. **30**, p. 580.

est inefficace, le réflexe cornéen est aboli : c'est l'anesthésie complète.

On prend le lapin comme animal d'expérience.

Le crin excitateur (retiré d'une brosse à habits) monté sur un agitateur en verre au moyen d'une goutte de paraffine, long de 1 cent. 5, et dont la force nécessaire à sa flexion s'équilibre sur la balance par 1 gr. 50 environ, doit frapper la cornée perpendiculairement, au rythme d'environ 100 excitations à la minute, y provoquant toujours la même dépression et en évitant les glissements obliques.

Le réflexe choisi comme test est la fermeture complète des paupières.

L'expérience a montré à l'auteur que lorsque après 100 excitations le réflexe ne se produisait pas encore, l'anesthésie était complète et il était inutile d'augmenter le nombre des excitations.

Le protocole de l'expérience est le suivant :

1° **Vérification du réflexe normal.** — A la minute 0, au début de l'expérience on vérifie qu'une seule excitation au crin détermine le réflexe de fermeture complète de la paupière.

A la minute 4 : vérification que le réflexe est encore normal, sinon l'expérience n'est pas valable.

2° **Anesthésie de l'œil.** — Le lapin étant maintenu, à la main, l'œil ouvert de façon que le globe oculaire regarde vers le haut, à la minute 4 1/2 on laisse tomber 1/20 cc. (1 goutte) de la solution anesthésique qui doit ruisseler sur toute la cornée en la lavant, l'œil restant ouvert.

A la minute 5 1/2, une deuxième goutte est instillée de la même façon, l'œil étant maintenu encore ouvert une minute. Puis le lapin est libéré.

3° **Recherche de l'anesthésie.** — A la minute 8, les excitations rythmées sont portées sur la cornée jusqu'à apparition du réflexe. On inscrit le nombre des excitations nécessaires.

On répète l'épreuve aux minutes 10, 12 1/2, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60; soit ainsi 13 séries d'excitations. Lorsque dans une série, on atteint 100, on ne va pas au delà. Ces intervalles rapprochés au début, plus espacés à la fin satisfont à la nécessité de saisir nettement les anesthésies rapides ou fugaces, tout

en évitant dans les anesthésies prolongées une fatigue excessive de la préparation.

4° **Expression de l'anesthésie et courbe.** — Sur des axes de coordonnées on porte en abscisses les minutes, en ordonnées le nombre des excitations, étant entendu que au delà de 100, la courbe est discontinue. Une anesthésie incomplète, par contre, donnera une courbe continue.

La discontinuité créée par l'anesthésie complète ainsi que les limitations arbitraires à 100 empêchent tout rapport arithmétique entre deux expériences.

Pour comparer entre eux deux anesthésiques, ou déterminer le titre d'une solution d'un anesthésique connu, on cherchera par des tâtonnements successifs, quelles sont les concentrations convenables de l'anesthésique étalon, dont les épreuves sur la cornée encadrent assez étroitement celles de la solution à expertiser. Il est dès lors facile par interpolation de déduire la valeur cherchée.

5° **Variations individuelles.** — Ces variations tiennent à l'opérateur et à l'opéré. Le même expérimentateur doit réaliser toute la série des expériences. Chacun ayant son rythme propre.

Par ailleurs, les deux yeux du même lapin très souvent ne sont pas identiques à ce point de vue, tout en réagissant normalement mais selon une modalité personnelle.

D'un animal à l'autre, il existe souvent de grandes différences qui se trouvent encore accrues par des essais antérieurs et d'autant plus que ceux-ci auront été réalisés avec des solutions plus concentrées. RÉGNIER insiste particulièrement sur l'accoutumance à la cocaïne.

Dans ces conditions, pour obtenir des valeurs aussi exactes que possible, celles-ci devront être la moyenne de nombreuses expériences. L'auteur prend la moyenne sur 8 expériences effectuées sur 4 lapins dont on utilise les deux yeux à la condition qu'ils soient normaux. On peut du reste opérer sur l'autre œil immédiatement après le premier, sans que le résultat s'en trouve modifié. Le léger dépoli de l'œil à la fin d'une expérience disparaît assez vite, et le lendemain l'œil est redevenu normal.

La technique ainsi définie permet des étalonnages assez précis dont le coefficient d'erreur est de l'ordre de 20 %, ce qui, pour

une méthode physiologique, est une grande approximation. Méthode de choix pour les anesthésiques de surface, elle permet de mesurer l'intensité des anesthésies faibles et la durée des anesthésies complètes.

Méthodes de mesure fondées sur l'anesthésie des troncs nerveux

Nous avons vu dans un chapitre antérieur que très tôt les anesthésiques locaux avaient été utilisés pour définir physiologiquement les propriétés du nerf. La clinique de bonne heure utilisa le blocage de l'influx sensitif plus précoce que celui de l'influx moteur, sous l'action de la solution anesthésique portée au contact du nerf (MORENO Y MAÏZ 1868, LABORDE 1884, CHARPENTIER, KOCHS 1886); DIXON en 1904 confirme les travaux de François FRANK sur le pneumogastrique et démontre que les fibres centripètes sont paralysées avant les fibres centrifuges.

Les pharmacologistes utilisèrent ces découvertes physiologiques dans une double série de travaux: les uns sur le nerf moteur, les autres sur le nerf sensitif.

Malgré les erreurs des anciens expérimentateurs, ainsi qu'il résulte, d'une part des récents travaux de KATO et d'autre part de la conception nouvelle de l'excitabilité de LAPICQUE et de son école, il serait un peu trop radical de négliger complètement des travaux qui ont assuré par leur contrôle la progression de la pharmacologie.

RÉGNIER, dans le travail précédemment cité, a fait une large part à une bibliographie très chargée et par ailleurs très intéressante, car le côté physiologique des travaux de pharmacologie est très souvent lié à un exposé chimique des plus instructifs. C'est en somme le défilé de toute la pharmacodynamie qui revit dans cet historique auquel nous ne saurions rien ajouter.

Il était logique que les récentes découvertes de la physiologie dans le domaine de l'excitabilité nerveuse ne restent pas lettre morte pour un pharmacologiste dont l'effort de synthèse thérapeutique s'appuie à la fois sur la physiologie et sur la chimie.

Ainsi devait-il en être pour la notion de Chronaxie sous l'inspiration de TIFFENEAU.

MÉTHODE DE H. CARDOT ET J. RÉGNIER POUR LE NERF MOTEUR

Les travaux antérieurs de L. LAPICQUE avaient montré que les anesthésiques locaux et généraux en agissant sur le nerf moteur élèvent sa rhéobase et abaissent sa chronaxie, puis rendent le nerf inexcitable si la concentration est suffisamment forte.

H. CARDOT et J. RÉGNIER ⁽¹⁵⁾ ont vu qu'avec des solutions de concentration convenable, après une baisse très rapide de la chronaxie, celle-ci se stabilise à un certain niveau; après un certain temps, elle se relève, pouvant même dépasser la valeur initiale, tandis que la rhéobase se stabilise. Le phénomène est réversible, c'est-à-dire que par lavage du nerf avec une solution physiologique, la chronaxie remonte et la rhéobase s'abaisse, à condition toutefois que le nerf n'ait pas été tué par une concentration trop élevée.

Le plateau auquel se maintient la chronaxie abaissée par l'anesthésique, est un test commode. Son choix est justifié parce que les auteurs ont montré par une accumulation considérable d'expériences qu'il était vraiment en rapport avec l'activité anesthésique des substances étudiées.

Des deux variations des paramètres de l'excitabilité, rhéobase et chronaxie, qui s'effectuent en sens inverse, la chronaxie a été choisie plutôt que la rhéobase pour la précision de sa mesure et son indépendance des contingences expérimentales.

Dès lors, le principe de la méthode consiste à dresser la courbe moyenne des abaissements maxima de chronaxie pour des solutions de titre connu de l'anesthésique étalon. On compare ensuite au titre étalon, celui de la substance à expertiser qui, dans les mêmes conditions, provoque le même abaissement de chronaxie.

Ce principe sera adopté pour les mesures faites sur le nerf moteur, comme sur le nerf sensitif, itératif ou non. La meilleure preuve de sa validité est dans le contrôle qu'en ont fait les auteurs et dans le faible coefficient d'erreur afférent à la méthode.

(15) H. CARDOT et J. RÉGNIER. *Bull. Sc. Pharm.*, 1926, t. **33**, p. 10-77.

TECHNIQUE. — La technique est celle qu'emploie LAPICQUE ⁽¹⁶⁾ pour ses travaux d'inspiration proprement physiologique.

Rappelons l'idée directrice de la mesure de la chronaxie :

On cherche dans un premier temps la rhéobase, c'est-à-dire l'intensité d'un courant de longue durée qui excite le nerf moteur de telle façon que la contraction musculaire soit à peine ébauchée, mieux : qui donne le seuil de la contraction.

Dans un deuxième temps, après avoir réglé l'intensité du courant au double de l'intensité rhéobasique, on recherche quelle est la durée minima du passage de ce courant qui donne le seuil de la contraction.

1° APPAREILLAGE ÉLECTRIQUE.

A. — Pour mesurer la durée de passage d'un courant qui, par principe, est continu, différents appareils ont été proposés :

a) On peut lancer une onde galvanique rectangulaire dans le nerf (*rhéotome balistique* de WEISS, *pendule* de HELMHOLTZ, de KEITH LUCAS, *chronaximètre* de LAPICQUE, *ergésimètre* de STROHL.

b) La décharge d'un condensateur de capacité connue C , dans un circuit de résistance connue R , ne contenant pas de self, donne une onde d'intensité décroissante dont une fraction possède la même valeur excitante qu'une onde rectangulaire. La durée de la portion utile est proportionnelle au produit RC de la résistance du circuit en ohms par la capacité du condensateur exprimée en farad ; on l'appelle la « *constante de temps* » de décharge.

Donc, si l'on possède une série de condensateurs de capacités étalonnées et disposés comme une série de poids de 5, 2, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,2, 0,1, 0,05, 0,02, 0,02, 0,01, 0,005, 0,002, 0,002, 0,001 microfarad, on peut avoir des temps de décharge facilement gradués.

B. — Le circuit de décharge comprenant le nerf doit d'une part être exempt de self induction, c'est-à-dire qu'on évitera tous les solénoïdes et tous les fils recourbés susceptibles de modifier l'onde de décharge et par suite de fausser complètement les résultats ; d'autre part, ce circuit doit avoir une résistance con-

(16) LAPICQUE. *L'excitabilité en fonction du temps*.

nue et fixe. Dans ce but, pour amortir les variations individuelles dans la résistance des nerfs (50.000 à 100.000 ohms) et surtout la variation de celle-ci au cours de l'anesthésie, on shuntera la préparation.

Le nerf est placé dans un circuit dérivé; le circuit principal étant constitué par une faible résistance, 3.000 ohms. On ajoute encore 7.000 ohms au circuit général pour que sa résistance totale soit 10.000 ohms. C'est elle qui fixe la durée utile de la décharge. D'après la formule de la conductance d'un système de conducteurs dérivés il est facile de se rendre compte que des variations même assez considérables dans la résistance de la préparation n'ont qu'une influence négligeable sur la résistance du circuit de décharge.

Les résistances sont en charbon de cornue.

Les *électrodes impolarisables* en fil d'argent fraîchement chloruré par électrolyse en solution de chlorure, seront espacées d'au moins 6 millimètres.

C. — La source de courant constituée par 5 accumulateurs de 2 volts est reliée à un *réducteur de potentiel* disposé pour fractionner à volonté et d'une façon connue le voltage total.

Une *clé de Morse* permet dans un premier geste de fermer le circuit: source, réducteur de potentiel, condensateur, source, c'est-à-dire de charger une capacité à un potentiel connu, et dans un deuxième geste de fermer le circuit: condensateur, préparation shuntée, condensateur, c'est-à-dire de décharger le condensateur dans le nerf.

Dans les conditions indiquées, une durée de décharge longue pour le nerf ou le muscle strié de grenouille sera fournie par une capacité de 5 à 10 microfarad. On cherchera le plus petit voltage de charge nécessaire pour donner le seuil avec une telle décharge longue. C'est le voltage rhéobasique.

Les temps courts de passage du courant, correspondant aux chronaxies habituelles sont fournis par des capacités bien plus petites.

On cherche la plus petite capacité donnant le seuil avec un voltage de charge double du voltage rhéobasique. Appelons cette capacité, la *capacité chronaxique*.

L'expérience a montré, par comparaison avec les expérien-

ces faites avec le courant galvanique et les rhéotomes précis, que la chronaxie pouvait se déduire de la Capacité chronaxique C par la formule suivante, R désignant la résistance du circuit principal de décharge :

$$\tau^{\text{seconde}} = R^{\text{ohm}} \times C^{\text{farad}} \times 0,37$$

2° PRÉPARATION NEUROMUSCULAIRE.

On prépare le sciatique et son gastrocnémien de la façon suivante, soit qu'on s'adresse à la grenouille ordinaire (*Rana temporaria*, ou *esculenta*) ou au crapaud (*Bufo vulgaris*). De toute façon, il importe pour avoir des résultats constants de s'adresser à un lot homogène de grenouilles stabilisées à la température du laboratoire.

Les centres encéphaliques et médullaires sont complètement détruits au moyen d'une aiguille à tricoter; on découpe circulairement la peau au niveau de l'abdomen et on l'enlève complètement; dans l'interstice musculaire de la partie dorsale de la cuisse on découvre le nerf sciatique qu'on isole à l'aide de pointes d'os jusqu'à ses racines, où il est sectionné.

On isole ainsi la préparation sciatique-gastrocnémien du reste de l'animal pour observer le seuil de la contraction musculaire d'une façon plus pure.

Dans une cuve en paraffine spécialement préparée, ou même plus simplement, on dispose le nerf sur les électrodes, le courant devant être *descendant*, c'est-à-dire que la cathode où naît l'onde de fermeture excitante est la plus rapprochée du muscle. Entre les mesures, le nerf et le muscle sont constamment humectés de solution physiologique ou de solution anesthésique. Au moment des mesures, ils sont mis à sec.

L'anesthésique à étudier est en solution dans le liquide de RINGER. Celui-ci, pour des raisons de solubilité des alcaloïdes, est ramené dans tous les cas au pH⁺ 6,8, ainsi que celui qui est employé dans toutes ces manipulations.

1° On s'assure avant toute anesthésie que le nerf présente une chronaxie stable, la chronaxie de départ qui ne varie pas

entre des essais répétés à 5 minutes d'intervalle; ce qui, en général, ne demande pas plus de 25-30 minutes d'attente.

Pour mesurer la chronaxie :

a) On cherche la rhéobase, c'est-à-dire que l'on charge à un potentiel, croissant entre chaque tâtonnement, une forte capacité, 5 microfarad par exemple, et décharge celle-ci dans le nerf jusqu'à ce que l'on ait trouvé ainsi le voltage donnant le seuil de la réaction.

b) Mesure de la chronaxie: on double sur le réducteur de potentiel le voltage rhéobasique, et par tâtonnements successifs rapides, en partant de la plus faible, on cherche quelle est la plus petite capacité efficace de condensateur qu'il faut charger à ce potentiel double de la rhéobase pour avoir le seuil de la contraction: cette petite capacité permet de calculer la chronaxie.

c) On vérifie immédiatement que la rhéobase est à sa valeur initiale, sinon toute la mesure est à recommencer.

2° La chronaxie de départ étant stable, on imbibe le nerf de la solution anesthésique, entre deux cotons, et de 5 minutes en 5 minutes on suit les variations de la rhéobase et de la chronaxie.

Pour les dosages on choisira le titre de la solution qui abaissera la chronaxie à un plateau situé autour de 50 % de la chronaxie initiale, là où les phénomènes sont très nets.

Les résultats définitifs représenteront une moyenne de 5 à 6 expériences faites sur des grenouilles différentes.

Cette méthode sur le nerf moteur, très objective, appuyée sur des bases physiologiques très sûres et donnant immédiatement des valeurs comparatives chiffrées, comporte un coefficient d'erreur d'environ 30 %.

MÉTHODE DE J. RÉGNIER SUR LE NERF SENSITIF

Tandis que le nerf moteur est le matériel courant de toutes les expériences physiologiques d'excitation nerveuse, le nerf sensitif dont la réaction ne se manifeste qu'indirectement par le réflexe, a été beaucoup moins utilisé. Quelques pharmacologistes cependant, POTOTZKY, FROMHERZ, SOLLMANN, STORM VAN LEEUWEN, ont eu recours à lui, ou plutôt au nerf mixte sciatique dont

la réaction sensitive était éprouvée par l'apparition du réflexe croisé sur la grenouille, ou du réflexe d'allongement sur le lapin. L'excitation électrique étant réalisée au chariot de DU BOIS-REYMOND.

La chronaxie devait être utilisée dans ce sens, J. RÉGNIER (17), familiarisé avec ces expériences sur le nerf moteur, adapta à des fins pharmacologiques la technique développée par l'école de LAPICQUE pour le nerf sensitif itératif.

Nous avons vu que le nerf sensitif chez l'animal normal appartient à la catégorie des nerfs itératifs (18).

En effet, on voit que pour produire une excitation efficace dont le test chez la grenouille sera par exemple le réflexe croisé, c'est-à-dire le mouvement puis le retrait de la patte opposée, il faudra renouveler l'excitation un certain nombre de fois, à un rythme déterminé, pour vaincre l'hétérochronisme qui existe entre la fibre sensitive et les neurones médullaires intermédiaires, entre le neurone sensitif et le neurone moteur affecté au réflexe.

Les travaux de LAPICQUE ont montré que, à une fréquence convenable et pour un nombre d'excitations convenable : 12 excitations à la seconde pendant 2 secondes, les variations de l'intensité en fonction du temps représentaient bien la loi d'excitabilité du nerf sensitif.

Au contraire, si l'on se fixe une durée donnée pour les excitations et que l'on fasse varier le rythme de l'excitation, toujours pour le même nombre de celles-ci, on obtient une courbe des variations des intensités en fonction de la fréquence, qui caractérise l'excitabilité médullaire.

Ainsi dissociées, il est facile de ne considérer dans le réflexe que la loi d'excitabilité du nerf sensitif en s'affranchissant des variations d'excitabilité médullaire.

Le PRINCIPE DE LA MÉTHODE PHARMACOLOGIQUE reste le même : comparer par le pourcentage d'abaissement de la chronaxie, la drogue inconnue à l'anesthésique étalon. Deux solu-

(17) J. RÉGNIER. *Bull. Sc. Pharm.*, 1927, t. **34**, p. 641-692.

(18) L. LAPICQUE. *C. R. Acad. Sc.*, 1912, t. **155**, p. 70. — *C. R. Soc. Biol.*, 1912, t. **72**, p. 871.

tions provoquant sur le nerf sensitif le même abaissement chronaxique auront le même pouvoir anesthésique.

APPAREILLAGE

1° *Matériel d'excitation* : Le matériel diffère de l'appareillage nécessaire à la chronaxie du nerf moteur, en ce que la clé de charge et de décharge doit être remplacée par un dispositif permettant de réaliser régulièrement cette sommation des excitations, c'est-à-dire les opérations de charge et de décharge au rythme de 12 par seconde pendant 2 secondes. Un cylindre tournant porteur de 12 cames très régulièrement disposées, au passage desquelles se soulèvera et retombera une clé adaptée, réalisera la charge des condensateurs et leur décharge dans le nerf, dans les conditions voulues s'il est entraîné à une vitesse convenable au moyen d'un moteur à vitesse constante. Ceci est indispensable pour s'affranchir des variations de l'excitabilité médullaire.

2° *Préparation réflexe* : La grenouille dont on a simplement détruit l'encéphale en respectant l'intégrité médullaire est préparée de la façon suivante : le sciatique dont on excitera la fibre sensitive est méticuleusement dégagé des muscles de la cuisse que l'on sectionne ainsi que l'os, et reste en liaison avec la moelle et les muscles de la jambe.

La grenouille est fixée sur le dos, l'autre patte étant libre, à demi-fléchie et ayant peu de contact avec le support, de telle façon que le seuil du mouvement de retrait puisse être facilement perçu.

1° *Mesure de la chronaxie de départ.*

a) Chercher le voltage rhéobasique : Régler le système excitateur, moteur et cylindre à came avec sa clé de charge et de décharge, pour qu'au régime régulier il donne 12 excitations à la seconde. En utilisant une grande capacité, 5 à 10 microfarad, et en manœuvrant le réducteur de potentiel, faire des excitations avec des voltages croissants.

Lancer le cylindre à came. Quand il a son régime constant, on ferme le circuit sur les accumulateurs pendant 2 secondes et on observe si l'on a atteint le voltage rhéobasique donnant le seuil du réflexe croisé.

b) Mesure de la capacité chronaxique : après avoir doublé sur le réducteur de potentiel le voltage rhéobasique, on recherche de la même façon quelle est, en partant des plus faibles, la plus petite capacité qui donne le seuil du réflexe.

On s'assure immédiatement après, que le voltage rhéobasique est toujours le même, sinon la détermination n'est pas valable.

La préparation réflexe se fatiguant rapidement, il est bon d'éviter son surmenage et d'attendre au moins 10 minutes avant de refaire une expérience; entre les mesures, le nerf baigne dans le liquide de RINGER au $\text{pH}^+ 6.8$. Le temps de stabilisation est quelquefois assez long : une heure et plus.

2° Mesure du pouvoir anesthésique.

La chronaxie de départ étant stable, on inclut le nerf sciatique entre deux cotons imbibés de la solution anesthésique en RINGER au $\text{pH}^+ 6.8$ et l'on suit la variation de la chronaxie.

La valeur de la méthode, éprouvée par l'auteur, révèle une grande précision, le coefficient d'erreur ne dépassant pas 22 %.

Cependant, là plus que sur le nerf moteur, les variations individuelles de grenouille à grenouille, indépendamment de celles que l'on peut prévoir en fonction du poids de l'animal et de la température de l'expérience, imposent des moyennes réalisées sur un assez grand nombre d'expériences.

Quand on le pourra on se trouvera mieux d'employer le crapaud qui, ainsi que le signale LAPICQUE, se prête plus facilement à l'étude du réflexe.

*
**

Tous les nerfs sensitifs ne sont pas itératifs, ou tout au moins, dans certaines conditions peuvent perdre ce caractère. Ainsi en est-il pour le sciatique de la grenouille refroidie ou même de la grenouille d'hiver, pour la grenouille morphinée, et normalement pour le nerf lingual chez le chien, ainsi que H. CARDOT et H. LAUGIER l'ont mis en évidence dans l'étude d'un réflexe particulier qu'ils ont découvert : le *réflexe linguo-maxillaire*. La pureté et la sensibilité de ce réflexe autant que la précision de l'analyse de ses voies sensitives et motrices, la mesure des chro-

naxies de celles-ci et l'exact déterminisme des conditions nécessaires à sa mesure, déterminées par les physiologistes, auteurs de la découverte, ont incité J. RÉGNIER à l'utiliser dans le même but pharmacologique.

NERF LINGUAL SENSITIF NON ITÉRATIF ET RÉFLEXE LINGUO-MAXILLAIRE ⁽¹⁹⁾

H. CARDOT et H. LAUGIER en 1922 ⁽²⁰⁾ observent sur le chien chloralosé, puis sur d'autres Mammifères, que lorsqu'on pince vivement et énergiquement le bord de la langue, particulièrement dans la région de la pointe, il se produit un mouvement brusque et généralement assez ample d'abaissement du maxillaire inférieur.

Ce *réflexe linguo-maxillaire* peut être déclenché par un choc électrique unique.

Les auteurs étudièrent ce réflexe dans les divers modes d'anesthésie de l'animal. Sous l'influence du chloroforme, le réflexe diminue puis disparaît complètement, mais, postérieurement au labio-mentonnier de DASTRE, et il reste vraiment l'ultimum reflex. Les injections de chloral morphine élèvent considérablement le seuil du réflexe qui revient lentement à sa valeur initiale au fur et à mesure que l'anesthésie se dissipe.

L'injection de chloralose pur, exempt de parachloralose, a montré à J. CHEVALIER et A. CHERBULIEZ que plus régulièrement que pour le chloralose ordinaire des premiers essais, le seuil du réflexe s'élevait légèrement pour se stabiliser ensuite.

Les auteurs ⁽²¹⁾ montrèrent ensuite que la voie sensitive du réflexe est constituée par les nerfs linguaux (ramification du maxillaire inférieur, branche du trijumeau). La voie motrice pour le muscle digastrique qui, seul, produit le mouvement d'abaissement de la mâchoire inférieure, est constituée d'une part, pour la partie antérieure de ce muscle, par le filet mylo-

(19) D'après J. RÉGNIER. *Thèse de Médecine*, Paris, 1929.

(20) H. CARDOT et H. LAUGIER. *C. R. Acad. Sc.*, 1922, t. **174**, p. 1368. — *C. R. Soc. Biol.*, 1922, t. **86**, p. 529.

(21) H. CARDOT et H. LAUGIER. *Arch. int. Physio.*, 1923, t. **21**, p. 295.

hyoïdien (branche du maxillaire supérieur) et, d'autre part, pour la partie postérieure du même muscle par un filet moteur du facial.

Les chronaxies des divers éléments de l'arc réflexe (0 ± 10 pour le lingual, 0 ± 15 pour le facial, 0 ± 12 pour le muscle digastrique) montrent un isochronisme assez approché.

Une particularité de ce réflexe est son excitabilité variable en fonction de l'activité du centre respiratoire, qui impose la détermination de ses paramètres pendant la pause expiratoire, ou mieux sur l'animal trachéotomisé maintenu en respiration artificielle.

Le caractère non itératif de ce réflexe qui permet l'appareillage et la technique plus simple utilisés pour le nerf moteur, joint à la stabilité du seuil chez l'animal chloralosé, dont l'anesthésie est idéale au laboratoire, donnaient à RÉGNIER tous les éléments nécessaires à ses essais.

MÉTHODE DE J. RÉGNIER ET G. VALETTE SUR LE LINGUAL DE CHIEN

Le principe et la technique sont exactement du même ordre que pour le nerf moteur sciatique de grenouille.

Protocole expérimental:

Le *chien est anesthésié* par injection intraveineuse chaude de « chloralose pur, exempt de parachloralose » à la dose 0 gr. 10 par kgr. dissous à l'ébullition dans 20 à 25 parties d'eau.

L'animal est couché sur le dos dans la gouttière de Claude BERNARD, la tête fixée à la tige, le maxillaire inférieur libre et tourné vers le haut.

On prépare rapidement le nerf lingual qu'on trouve dans la profondeur d'une incision faite parallèlement au bord du maxillaire inférieur et dont le centre correspond à peu près à la projection de l'œil. En suivant l'aponévrose du digastrique dans l'interstice musculaire on trouve le lingual, sinueux, oblique, de 2 à 3 millimètres de diamètre et dont l'excitation par un choc électrique provoque le réflexe linguo-maxillaire. On dissèque

proprement ce nerf sans le tirailler, ni le refroidir à l'air, et sur une assez grande longueur pour définir son sens.

Placé sur une petite gouttière en caoutchouc à drain, il est isolé des muscles voisins et peut facilement être chargé sur l'excitateur en fil d'argent chloruré, en place dans la profondeur chaude. Son excitabilité est maintenue intacte par imbibition au RINGER pour Mammifères. Le courant est ascendant, c'est-à-dire que la cathode excitatrice est placée vers les centres.

Dès que la chronaxie est stabilisée, ce qui se produit environ 20 à 30 minutes après l'anesthésie, on fait les applications de solution anesthésique en RINGER au pH+ 6.8.

On suit exactement la même technique que pour le nerf moteur, en amplifiant l'ébauche du réflexe au moyen d'un long stylet fixé à l'extrémité du maxillaire inférieur, et en déterminant les mesures au cours de la pause expiratoire. Si l'expérience est un peu longue, on se trouvera bien d'éviter le refroidissement du chien.

Le deuxième lingual peut être mis en expérience immédiatement après, mais il sera bon d'injecter à nouveau 0 gr. 05 de chloralose par kgr.

Les résultats donnés par cette méthode sont du même ordre que dans celles précédemment décrites : sous l'influence des anesthésiques locaux, la rhéobase s'élève au début rapidement, puis de plus en plus lentement, tandis que la chronaxie s'abaisse jusqu'à un minimum net, qui se maintient un certain temps, puis remonte lentement jusqu'à un niveau souvent très élevé.

**

Pour les trois types d'essai chronaximétrique, sur le nerf sciatique moteur, et le nerf sciatique sensitif de grenouille, ainsi que sur le nerf lingual sensitif de chien, la courbe des abaissements de chronaxie en fonction des concentrations des solutions anesthésiques affecte la même allure, d'abord plus ou moins rapidement ascendante, puis à peu près horizontale. Son tracé, avant d'entreprendre une série de dosages, présente l'avantage de situer la zone la plus favorable aux déterminations précises, celle des concentrations plus faibles où la courbe est ascendante.

Le tableau suivant, établi d'après le remarquable travail de

RÉGNIER, indique l'ordre de sensibilité très différent pour le chlorhydrate de cocaïne suivant le nerf essayé.

Si la fibre sensitive mixte itérative est environ 15 fois plus sensible que la fibre motrice du même nerf, par contre la fibre sensitive linguale, non itérative, n'est que 2 fois plus sensible que la fibre motrice du sciatique.

Baisse de chronaxie %	Concentration des solutions de Ch ⁱ de cocaïne équivalentes sur les fibres		
	sensitives sciatiques	sensitives linguale	motrices sciatique
30	0 gr. 004 %	0 gr. 030 %	0 gr. 060 %
40	0 gr. 006 %	0 gr. 045 %	0 gr. 090 %
50	0 gr. 010 %	0 gr. 070 %	0 gr. 150 %

Cette revue des acquisitions récentes en physiologie, en chimie et physico-chimie, intéressant ce phénomène physiologique de l'anesthésie locale, c'est-à-dire la suppression de la perception ou de la transmission par les différentes voies, de l'influx nerveux sensitif jusqu'aux centres psychiques, nous permet surtout de concevoir une orientation mieux définie des travaux à entreprendre.

Des techniques sûres, physiologiques, physiques et chimiques sont les bases indispensables d'un travail en ce domaine. Ce que la pharmacologie a prêté de collaboration à la physiologie pure, celle-ci peut le lui rendre.

La pharmacologie s'efforçant dans un but thérapeutique d'agir plus électivement sur une fonction vitale en laissant intactes les autres, permet une analyse plus précise de ce complexe physico-chimique qui conditionne la vie et qu'étudie la physiologie. Inversement, pour évoluer avec certitude elle a besoin de méthodes qualitatives et quantitatives physiologiques aussi précises, et rapides même, que possible. Nous avons vu que dorénavant la mesure exacte de l'activité des anesthésiques est chose possible.

C'est sur ces bases que nous avons entrepris le travail suivant.

DEUXIEME PARTIE

SYNTHÈSE CHIMIQUE
DES ESTERS TROPIQUES D'AMINO-ALCOOLS
ANESTHÉSIOGÈNES

Les travaux entrepris sur les anesthésiques locaux ont eu pour but de définir les caractéristiques de la propriété anesthésique, puis d'exalter celle-ci au maximum. Nous avons vu la conclusion que l'on en peut tirer.

Les actions secondaires manifestées par ces corps dont l'essentiel de l'activité physiologique doit spécifiquement porter sur l'abolition de l'influx sensitif ou de la réception sensorielle, ne sont pas négligeables, puisque ce sont elles qui, généralement, conditionnent leur usage. Est-il possible de modifier celles-ci par la voie de l'acide estérifiant ?

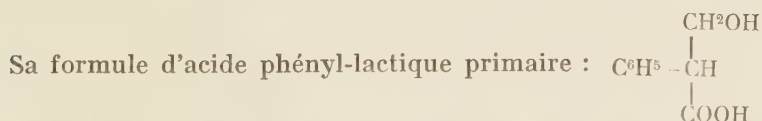
Un double objectif a orienté ce travail :

1° Choisir un acide dont l'action spécifique physiologique ait fait ses preuves ;

2° Résoudre un des thèmes proposés par FOURNEAU (1), un des maîtres français de la pharmacologie :

« Faire varier (dans l'étude des anesthésiques locaux) la nature de l'acide éthérifiant et comparer au besoin les dérivés optiques d'un même acide. »

Un travail antérieur nous avait montré tout l'intérêt que présente l'acide tropique estérifiant dans les tropéines, dont l'activité sur le système parasympathique est particulièrement influencé par lui.



laisse ressortir un carbone asymétrique, origine d'antipodes optiques ; la fonction alcool primaire libre doit certainement jouer par voisinage un rôle dans les propriétés physico-chimiques de ses esters et par suite influencer leurs propriétés physiologiques.

(1) E. FOURNEAU. *Préparation des médicaments organiques*, p. 94.

De ce point de vue, peu de travaux ont été entrepris.

Nous avons alors cherché une synthèse chimique pratique de cet acide naturel jusqu'à présent très difficile à obtenir; quelques dérivés appartenant à des familles chimiques différentes ont pu être préparés. Il ne sera question ici que de ses esters avec les amino-alcools à propriété anesthésiogène.

Les modifications physiologiques envisagées ont porté sur l'activité anesthésique, l'action mydriatique, l'action sur le système cardiaque, ainsi que sur l'appareil circulatoire, et enfin sur la toxicité.

Dans le sens physico-chimique, deux propriétés ont été étudiées: les modifications du coefficient de partage et de la tension interfaciale.

CHAPITRE PREMIER

LES ESTERS DE L'ACIDE TROPIQUE

L'intérêt qui s'attache à l'acide tropique $C^6H^5 - CH (CH_2OH) COOH$ vient de ce qu'il est un des constituants de quelques alcaloïdes : atropine, hyoscyamine, hyoscine-scopolamine, doués d'activité physiologique remarquable, uniquement connus dans la famille des *Solanacées* ⁽¹⁾ et seulement d'ailleurs en très petites quantités dans quelques plantes de celle-ci : *Atropa belladonna*, *Daturas* (*arborea*, *fastuosa*, *metel*, *meteloïdes*, *quercifolia*, *stramonium*) *Duboisia myoporoides*, *Hyoscyamus* (*albus*, *muticus*, *niger*, *réticulatus*), *Scopolia* (*carniolica*, *japonica*), *Mandragora vernalis*.

Ces alcaloïdes sont constitués par les esters de l'acide tropique sous ses formes : *racémique*, *dextrogyre* et *lévogyre*, avec des bases hydroxylées : *tropine* ⁽²⁾ pour le groupe hyoscyamine-atropine, *scopine* ⁽³⁾ pour le groupe scopolamine-hyoscine.

Leur action physiologique essentielle ⁽⁴⁾ est d'être des para-

(1) HENRY. *The Plant, Alkaloids*, 1924, London, Churchill.

P. BRETIN. *Précis de matière médicale*, Maloine, Paris, 1928.

(2) WILLSTAETTER. *Liebigs Annalen*, 1901, t. **317**, p. 204, 267, 367 ; 1903, t. **326**, p. 23.

(3) WILLSTAETTER et BERNER. *Berichte d. deutsch. Ch. Gesc.*, 1923, t. **54**, p. 1079-1923.

(4) SOLLMANN. *A Manual of pharmacology*.

MEYER et GOTTLIEB. *Experimentelle Pharmacologie*, 5^e édit.

L. HUGOUNENQ et G. FLORENCE. *Principes de Pharmacodynamie*, 1928, Paris, Masson.

lysants du système nerveux parasympathique ou vagal dont les principales manifestations sont l'accélération du cœur, la dilatation pupillaire, le relâchement bronchique, le ralentissement de la péristaltique intestinale et utérine, l'arrêt ou la diminution des sécrétions, sudorale, salivaire, gastrique, pancréatique.

Pour se rendre mieux compte de l'importance quasi spécifique de cet acide estérifiant, parcourons rapidement les travaux entrepris sur les tropéines.

Un test de la dépression parasympathique est la mydriase passive (5) provoquée par la paralysie des nerfs ciliaires courts. La commodité de son constat l'a fait électivement choisir.

La base tropine étant estérifiée par des acides aliphatiques, ou aromatiques non substitués tels que les acides acétique, succinique, cinnamique, atropique, est inactive sur la pupille.

Les benzoyl-et hippuryl-tropéines ne montrent qu'une faible action mydriatique, et à condition d'être portées en substance sur la conjonctive. En solution, les lactyl-et glycolyl-tropéines, et encore mieux la phényl-glycolyl-tropéine, sont par contre mydriatiques, mais sont encore inférieures à l'atropine.

La présence du groupe *hydroxyle* du radical ester joue un rôle capital dans l'apparition de cette propriété mydriatique; il est nécessaire qu'il soit fixé sur un radical gras. La fonction alcool peut être primaire comme dans l'acide tropique où les propriétés sont au maximum ou secondaire comme dans l'acide phénylglycolique (ou mandélique) ou tertiaire comme dans l'acide atrolactique. Elle ne peut être remplacée par une fonction phénol, car les esters de l'acide salicylique ou de l'ester *m. oxy-benzoïque* son inactifs. La fonction lactone peut aussi conférer une action mydriatique (terebyl-et méthyl-paraconyl-tropéine), mais son hydrolyse, avec régénération de fonctions alcool et acide, abolit l'activité pupillaire (6).

Les esters chlorés et bromés de l'acide tropique ont aussi à peu près la même action que l'atropine mais sont très irritants,

(5) TIFFENEAU. Mydriatiques et Myotiques. *Revue Gén. d. Sc.*, 1922, p. 544.

(6) A. OSWALD. *Chemische Konstitution u. Pharmakologische Wirkung*, 1927, Berlin, Bornträger.

F. L. PYMAN. *J. of Chem. Soc.*, 1917, t. 3, p. 1103 (Bibliographie d'ensemble).

l'ester acétylé est aussi actif que l'atropine, mais on sait que le radical acétyle est facilement hydrolysé (7).

Les esters sulfureux (8) (à la fois à l'oxhydryle et à l'azote) de l'acide tropique dans l'atropine, sont 100 à 1.000 fois moins actifs sur le cœur et sur la pupille que l'atropine, mais par contre l'action toxique de celle-ci est renforcée ainsi que ses propriétés excitantes sur le système nerveux central.

À côté de l'action spécifique sur le système parasymphatique, l'atropine possède une action excitante sur le système nerveux central — qui l'oppose du reste à la scopolamine — et cette action se trouve renforcée par l'acétylation. Au contraire, l'ester succinique manifeste plutôt une action paralysante atteignant les centres vitaux et le cœur. La lactyltropéine amène chez la grenouille une paralysie des extrémités.

Un point très intéressant à noter dans le radical tropyle est l'importance physiologique de son activité optique que CUSHNY (9) a spécialement mise en évidence.

Conférant l'activité optique aux esters de la tropine, l'acide *l.* tropique affecte à la *l.*-hyoscyamine le coefficient 600, vis-à-vis du pouvoir antagoniste de la pilocarpine; l'acide *d.* tropique donne à la *d.* hyoscyamine le coefficient 15 et l'acide racémique *d. l.* tropique à la *d. l.* hyoscyamine (atropine) le coefficient 300. Leur différence, moins tranchée, se manifeste aussi dans l'activité cardiaque, la *l.* hyoscyamine étant 100 fois plus active que l'alkaloïde dextrogyre correspondant.

Il en est de même pour la scopolamine-hyoscine. Lors de certaines applications, une opposition nette se manifeste parfois entre les deux antipodes optiques, ainsi en est-il pour leur activité narcotique, la *d.* hyoscine étant inactive (10).

En dehors des essais de synthèse des tropéines (11), atropine, scopolamine (12), la bibliographie des tentatives d'emploi

(7) WOLFFENSTEIN u. MAMLOCK. *Berichte d. Deutsch. Chem. Ges.*, 1908, t. 41, p. 733.

(8) TRENDLENBURG. *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1913, t. 73, p. 118.

(9) CUSHNY. *J. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1920, t. 15, p. 105.

(10) J. CHASSAR MOOR. *Brit. Med. J.*, 1925 (11), p. 514.

(11) PYMAN. *Loc. cit.*

(12) K. HESS u. O. WAHL. *Berichte d. deutsch. Chem. Ges.*, 1922, t. 55, p. 1499.

pharmacologique de l'acide tropique comme estérifiant est assez pauvre.

FRAENKEL rapporte que les esters tropiques et mandéliques, si déprimants du vague lorsqu'ils appartiennent à la tropine, n'ont plus aucun effet mydriatique quand ils sont greffés sur la pseudo-tropine de WILLSTAETTER (13).

BRAUN et MULLER (14), au cours de leurs recherches sur les modifications du noyau tropanique, obtiennent dans l'estérification par l'acide tropique de l'homotropine (homologue supérieur de la tropine à fonction alcoolique primaire en γ aussi par rapport à l'azote) un mydriatique puissant : la mydriasine.

Il est intéressant de noter que le dérivé benzoylé est d'après eux équivalent à la tropacocaïne; c'est-à-dire que la spécificité des cycles tropine et pseudo-tropine semble n'être pas absolument nécessaire.

BRAUN et RAETH (15) ont aussi réalisé les esters tropiques du *tropane-N. éthanol* très mydriatique. Cette propriété décroît avec le *N. propanol* et devient nulle avec le *N. pentanol*.

W. H. GRAY (16) prépare les esters aromatiques de l'acyl-ecgonine en particulier la *benzyl-tropyl-l. ecgonine* dont il ne signale pas les propriétés physiologiques étudiées chez WEL-COME.

Un brevet pris par la *Grenzach Akt. Gesell* (17) signale les esters tropiques de la *diméthyl-oxy-et pipéridyl-oxy=éthylamine* et surtout ceux de ce dernier amino-alcool, comme mydriatique.

*
**

Il semble qu'un double écueil ait arrêté les chimistes : d'abord les difficultés d'obtention de l'acide tropique, et ensuite, ainsi que tous le signalent, l'état huileux des esters qui se prête mal à l'application pharmacologique.

(13) LIEBRICH. *Berichte d. deutsch. Chem. Ges.*, 1892, t. 25, p. 933.

(14) J. V. BRAUN et E. MÜLLER. *Berichte d. deutsch. Chem. Ges.*, 1918, t. 51, p. 235.

(15) J. V. BRAUN et K. RAETH. *Berichte d. deutsch. Chem. Ges.*, 1920, t. 53, p. 601.

(16) W. H. GRAY. *J. Chem. Soc.*, 1925, t. 127, p. 1150.

(17) D. R. P. 382137. *Centralblatt*, 1924, t. 1, p. 1105. *Chemische Werke. Grenzach. Akt. Gesell.*

CHAPITRE II

SYNTHÈSE DE L'ACIDE TROPIQUE

L'acide tropique naturel $\begin{array}{c} \text{CH}^2\text{OH} \\ | \\ \text{C}^6\text{H}^5-\text{CH} \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$ a été isolé par

KRAUT (1), puis LOSSEN (2), au cours de l'hydrolyse de l'atropine.

LADENBURG (3) en a établi le premier la synthèse. Il part du dichlor-éthylbenzène $\text{C}^6\text{H}^5-\text{C}(\text{Cl}^2)-\text{CH}^3$ obtenu par l'action de PCl^5 sur l'acétophénone $\text{C}^6\text{H}^5-\text{CO}-\text{CH}^3$. Par cyanuration en milieu alcoolique il obtient le nitrile-éther qu'il saponifie



en *acide atrolactique*. Celui-ci, traité par l'acide chlorhydrique

concentré, est transformé en *acide atropique* $\begin{array}{c} \text{CH}^2 \\ || \\ \text{C}^6\text{H}^5-\text{C} \\ | \\ \text{COOH} \end{array}$. Enfin

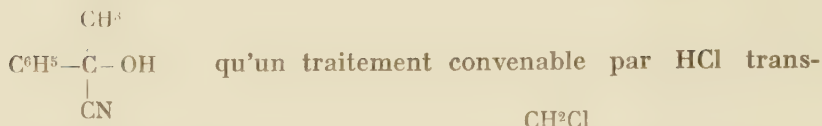
par action de ClOH puis réduction il obtient l'acide tropique.

(1) KRAUT. *Annalen*, 1863, t. **128**, p. 280 ; 1868, t. **148**, p. 236.

(2) LOSSEN. *Annalen*, 1864, t. **131**, p. 43 ; 1866, t. **138**, p. 230.

(3) LADENBURG. *Berichte D. Ch. G.*, 1880, t. **13**, p. 376-2041.

SPIEGEL (4) part de la cyanhydrine de l'acétophénone

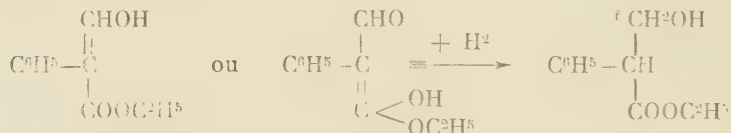


forme en acide chlorhydratropique $\text{C}^{\alpha}\text{H}^{\beta}-\overset{|}{\text{CH}}-\overset{|}{\text{COOH}}$ celui-ci est en-

suite saponifié par la soude en acide tropique.

Ces synthèses avaient pour but de vérifier la constitution de l'acide naturel, mais leurs rendements étaient insuffisants pour procurer l'acide nécessaire aux recherches pharmacologiques.

E. MÜLLER (5) établit une méthode reposant sur la réduction par l'amalgame d'aluminium de l'éther *formyl-phénylacétique*, ce dernier est obtenu selon WISLICENUS (6) par condensation du formiate d'éthyle sur l'éther phényl-acétique en présence de sodium dans l'éther.



Mc. KENZIE et WOOD (7), trouvant les rendements peu satisfaisants, revinrent à la méthode de SPIEGEL. Ils en précisent les différents temps et isolent chaque fois le corps intermédiaire qu'ils transforment.

L'acétophénone est cyanurée, puis le nitrile saponifié conduit à l'acide atrolactique (l'étape de LADENBURG). Ce dernier acide est déshydraté, par distillation ménagée dans le vide, en acide atropique. Enfin par traitement selon la technique de MERLING par HCl sec, à saturation, on obtient l'acide β . chlorhydratropique $\text{C}^{\alpha}\text{H}^{\beta}-\text{CH}(\text{CH}^{\beta}\text{Cl})-\text{COOH}$. Ce dernier est enfin isolé et saponifié avec les précautions nécessaires pour éviter le retour à l'acide atropique.

(4) SPIEGEL. *Berichte D. Ch. G.*, 1881, t. **14**, p. 235.

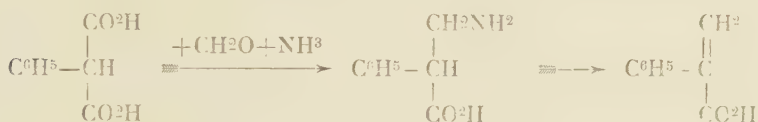
(5) MÜLLER. *Berichte D. Ch. G.*, 1918, t. **51**, p. 252.

(6) WISLICENUS. *Annalen*, 1896, t. **291**, p. 147.

(7) Mc KENZIE et WOOD. *J. of Chem. Soc.*, 1919, t. **115**, p. 828.

Cette méthode pénible et longue donne un rendement atteignant à peine 25 % après la préparation et la séparation des corps intermédiaires, qui ne constituent pas un gros progrès sur la méthode de LADENBURG.

MANNICH et GANZ (8) préparent l'acide atropique avec un bon rendement par condensation prolongée à chaud de l'acide *phényl-malonique* avec le formol en présence d'ammoniaque; l'acide α phényl- β amino-propionique est isolé et dédoublé par ébullition en solution neutre, en ammoniac et acide atropique.



De l'acide atropique on passe ultérieurement à l'acide tropique.

Ayant essayé personnellement les méthodes de Mc. KENZIE et WOOD et celle de MÜLLER, pas plus la première très laborieuse et délicate, que la seconde particulièrement élégante, n'ont pu nous donner satisfaction pour obtenir la quantité assez considérable d'acide tropique nécessaire aux préparations projetées.

J. BRAUN (9), le maître de MÜLLER, répond cependant aux objections de Mc. KENZIE, qui se plaignait des faibles rendements, par des productions qui ne peuvent être obtenues que par un tour de main non précisé, et très probablement au cours de la réduction par l'amalgame d'aluminium. Celle-ci, qui nous a paru difficile, pourrait être améliorée probablement par la technique de LOCQUIN et CERCHEZ (10) utilisée pour la réduction de l'isonitrosomalonnate d'éthyle.

Nous pensions nous orienter vers les organo-métalliques en partant de l'ester α -bromo phénylacétique $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{CHBr} - \text{CO}^2\text{C}^2\text{H}^5$.

Les organo-magnésiens de GRIGNARD, par suite de la possibilité de réactions secondaires signalées par différents auteurs (11) ne nous ont pas paru convenir.

(8) MANNICH u. GANZ. *Berichte D. Ch. G.*, 1922, t. 55, p. 3500.

(9) J. BRAUN. *Berichte D. Ch. G.*, 1920, t. 53, p. 1409.

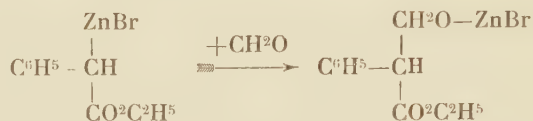
(10) LOCQUIN et CERCHEZ. *C. R. Acad. Sc.*, 1928, t. 186, p. 1360.

(11) ZELTNER. *Berichte D. Ch. G.*, 1908, t. 41, p. 589.

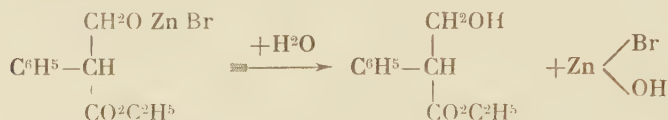
COURTOT. *Le Magnésium en Chimie organique*, 1926, p. 335.

Les *organo-zinciques* d'après le mémoire de BLAISE et MARCILLY (12) nous semblèrent mieux adaptés au but poursuivi. Nous avons pu réussir la synthèse de l'acide tropique de la manière suivante :

L'ester bromo-phényl-acétique est condensé avec le trioxy-méthylène en présence de zinc en limaille fine dans le benzène



L'organo-zincique est ensuite décomposé par l'eau et l'ester tropique ainsi formé est saponifié avec précaution (13).



Les rendements très satisfaisants de notre méthode nous ont permis de mieux étudier les réactions de l'acide tropique et en particulier celles de ses esters, de préparer un certain nombre de dérivés : uréide, anilide, phénylhydrazide, sel organo-mercuriel, esters de la choline, dont il ne sera ici que fait mention et les esters d'amino-alcools à propriété anesthésiogène choisis parmi les plus typiques et les plus représentatifs de façon à mettre en parallèle l'anesthésique classique avec son homologue troyalé que nous appellerons pour simplifier : troyal-cocaïne, troyal-diméthylaminopentanol, troyal-novocaïne, troyal-butelline.

Partie chimique expérimentale

PRÉPARATION DE L'ACIDE TROYALÉ

L'ester α bromo-phénylacétique est préparé selon ANSCHÜTZ (14). On mélange au mortier 54 gr. d'acide phénylacétique

(12) E. BLAISE et L. MARCILLY. *Bull. Soc. Chim.*, 1904, t. **31**, p. 111.

(13) Marc CHAMBON. *C. R. Acad. Sc.*, 1928, t. **186**, p. 1630. — *Bull. Soc. Chim.*, 1929, t. **45** [4], p. 524.

(14) ANSCHÜTZ. *Annalen*, 1907, t. **354**, p. 127.

et 3 gr. de phosphore rouge qu'on place dans un ballon assez grand avec réfrigérant ascendant et tubulure latérale. On ajoute en mince filet 40 gr. de brome en évitant une réaction trop violente. On chauffe au B. M. à reflux, tandis que par le réfrigérant on fait tomber goutte à goutte 64 gr. de brome.

Après quelques heures, il n'y a plus de brome dans le réfrigérant et il ne se dégage sensiblement plus d'acide bromhydrique.

Le *bromure d'acide bromé* est alors versé avec précautions dans un excès d'alcool éthylique absolu et l'on chauffe à reflux pendant une heure.

Après refroidissement et repos dans une ampoule à décantation, il se forme trois couches, dont une, brune et très dense, d'acide phosphoreux qu'on élimine. La couche moyenne huileuse est décantée et rectifiée deux fois à la colonne dans le vide, de façon à obtenir le produit pur, indispensable à un bon rendement.

L'ester α bromophénylacétique $Eb_{25} = 175^\circ$, $Eb_{13} = 150-152^\circ$, est une huile à peine ambrée fortement lacrymogène et irritante, fumant à l'air.

Le *benzène* est purifié, de préférence selon la méthode de HALLER ⁽¹⁵⁾ pour le débarrasser du thiophène. Après dessiccation par ébullition sur le sodium, le benzène (P.E. = $78^\circ-80^\circ$) est mis à bouillir à reflux avec 5 % de chlorure d'aluminium sec pendant une demi-heure puis distillé en abandonnant le dernier quart. Le benzène est ensuite lavé au carbonate de soude, puis à l'eau, et séché sur le chlorure de calcium et enfin redistillé sur le sodium.

Le *trioxyméthylène* est séché par chauffage prolongé au bain d'huile à $120-130^\circ$ dans un matras à long col.

Le *zinc* en limaille fine industrielle est soigneusement lavé à l'alcool, puis à l'éther et séché.

La condensation pour la préparation de l'organo-zincique est conduite par petites fractions. Dans un ballon de 1 litre à 2 tubulures avec réfrigérant à reflux, on place 35 gr. de zinc en limaille et la suspension, réalisée au mortier, de 10 gr. de trioxyméthylène.

(15) HALLER et MICHEL. *Bull. Soc. Chim.*, 1896, t. **15**, p. 1065.

lène finement pulvérisé avec 25 gr. d'ester bromophénylacétique et 50 gr. de benzène.

On chauffe directement. La réaction s'amorce spontanément vers 80° et devient vite tumultueuse; un refroidissement convenable, par immersion courte du ballon dans l'eau froide, doit maintenir une douce ébullition. Quand celle-ci commence à se ralentir, on l'entretient régulièrement par de petites additions ménagées de la suspension de 10 gr. de trioxyméthylène, 75 gr. d'ester bromé et 100 gr. de benzène. On évite les emballements autant que les arrêts tout aussi préjudiciables aux bons rendements.

Quand l'ébullition spontanée a cessé et que tout l'ester bromé a été ajouté, le ballon est encore chauffé 30 minutes à reflux au B. M., ou mieux au bain d'huile à 100°.

La solution benzénique sirupeuse est versée dans un égal volume d'eau. Le volumineux précipité d'oxyde de zinc est dissous par lavage à l'acide sulfurique à 20 % répété deux fois.

La filtration ou l'essorage élimine le trioxyméthylène. On lave à l'eau la solution benzénique, puis évapore le benzène.

Si l'on se propose d'obtenir directement l'acide tropique on passe à la saponification.

Saponification de l'ester éthyl-tropique. — Afin d'éviter la déshydratation en acide atropique ⁽¹⁶⁾, on dissout le résidu précédent dans l'alcool à 95° en quantité suffisante pour le maintenir ultérieurement en solution, et le verse dans une solution concentrée de baryte (2 équivalents) portée à 60° où on le laisse une nuit.

L'excès de baryte est éliminé par un courant de CO² et essoré. La solution aqueuse de tropate de baryum est rapidement concentrée dans le vide, acidifiée par HCl en présence de rouge congo et épuisée à l'éther.

La solution éthérée étant évaporée, le résidu huileux est versé dans la benzine chaude qui dissout l'acide atropique et l'acide phénylacétique. Au refroidissement l'acide tropique très peu soluble cristallise.

(16) FITTIG, WURSTER, *Annalen*, t. **195**, p. 147.

LADENBURG, *Berichte*, t. **13**, p. 254.

HESSE, *J. pr.*, t. **64**, p. 287 (2).

Les cristaux sont essorés, lavés à la benzine froide, puis remis à cristalliser dans l'eau bouillante où ils sont solubles en toute proportion.

Le rendement dépasse 50 % à partir de l'ester bromo-phénylacétique.

Acide tropique

L'acide tropique (P. F. = 118°) se présente sous forme de cristaux blanc pulvérulents, à odeur agréable d'aubépine, non volatils sans décomposition, non entraînaibles par la vapeur d'eau.

Soluble dans l'eau bouillante presque en toutes proportions (17). A 20° 100 p. d'eau dissolvent 1,975 p. d'acide (18).

Très soluble dans l'alcool et l'éther (19).

Difficilement soluble dans le benzol froid. Insoluble dans le sulfure de carbone (17).

Analyse = matière 0,0581 gr. ; CO_2 = 0,1399 gr ; H_2O = 0,0349 gr.

Trouvé : C % 65,6 H % 6,6

calculé pour $\text{C}^9 \text{H}^{10} \text{O}^3$ = 166 C % 65,06 H % 6,02

RÉACTIONS DE L'ACIDE TROPIQUE (20)

Acide-alcool et acide lactique substitué, l'acide tropique n'en donne ni la réaction d'*Uffelmann* ni la réaction de *Hopkins* (21).

Chauffé à sec dans un tube à essai jusqu'à émission de vapeurs blanches, ou mieux en présence d'acide sulfurique concentré, et dans ce dernier cas ultérieurement additionné d'eau, l'acide tropique et ses esters dégagent un parfum très net de fleurs de prunellier, signalé par GUGLIELMO (22) comme caracté-

(17) FITTIG et WURSTER. *Annalen*, t. **195**, p. 146.

(18) SCHLOSSBERG. *Berichte*, t. **33**, p. 1086.

(19) LOSSEN. *Annalen*, t. **138**, p. 231.

(20) MARC CHAMBON. *Bull. Sc. Pharm.*, 1929, t. **36**, p. 222.

(21) G. BERTRAND. *Guide pour les manipulations de chimie biologique*.

(22) GUGLIELMO. D'après Ogier, Kohn-Abrest. *Chimie toxicologique*, 1924, t. **2**.

ristique des tropéines et que GADAMER (23) rattache très justement dans ce cas à la formation d'acide atropique.

Si l'on ajoute des oxydants tels que le permanganate ou le bichromate de potasse, on obtient un dégagement d'aldéhyde benzoïque à odeur d'essence d'amandes amères.

La réaction de GUERBET (24) par oxydation nitrique puis réduction du dérivé nitré, diazotation et copulation avec le β naphthol, est donné très intensément, comme avec les tropéines naturelles et le radical benzoyle en général.

Libre ou estérifiant, l'acide tropique donne très fortement la belle réaction rouge violacé de WASICKY (25) que l'on obtient en faisant agir sur le résidu sec une ou deux gouttes du réactif suivant (p. diméthyl-amino-benzaldéhyde 2 gr. dissous dans 6 gr. d'acide sulfurique concentré, auquel on ajoute 0 gr. 40 d'eau) et chauffant légèrement.

L'acide tropique, *uniquement en liaison ester*, mais non libre, ni en liaison amide, donne la réaction de VITALI, une des réactions toxicologiques les plus caractéristiques des tropéines naturelles. Elle s'obtient en chauffant à deux reprises au B. M. l'ester tropique avec l'acide nitrique fumant, puis touchant le résidu avec une goutte de potasse alcoolique; il se développe alors une belle coloration violette fugace. HARDY (26) l'attribue

à la présence du groupe
$$\begin{array}{c} \text{C}^6\text{H}_5-\text{CH}- \\ | \\ \text{C} \begin{array}{l} \nearrow \text{O} \\ \searrow \text{OR} \end{array} \end{array}$$
 ou d'un groupe de

constitution analogue et c'est une opinion que nous avons pu confirmer.

Le spectre d'absorption en lumière ultra-violette de l'acide tropique, photographié par CASTILLE et Mlle RUPPOL (27), montre une parenté très grande avec celui de l'acide benzoïque, imposée par la forte absorption du noyau benzénique non saturé et du carboxyle. Dans les tropéines, c'est le radical tropyle qui

(23) GADAMER. *Lehrbuch der chemischen Toxikologie*, 1924.

(24) M. GUERBET. *J. de Pharm. et d. Chim.*, 1920, t. **22**, p. 321.

(25) WASICKY. *J. de Pharm. et de Chim.*, 1917, t. **15**, p. 54 ; 1918, t. **17**, p. 49.

(26) P. HARDY. *J. Pharm. et Chim.*, 1921, t. **24**, p. 325 ; 1922, t. **26**, p. 172.

(27) CASTILLE et Mlle RUPPOL. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1928, t. **10**, p. 623.

constitue l'élément spécifique du spectre et non point le noyau tropanique entièrement saturé.

Pratiquement, les réactions de WASICKY et de VITALI, dont l'interprétation toxicologique a été faite autre part, nous ont été précieuses pour suivre en cours de fabrication la purification des corps.

DÉDOUBLEMENT DE L'ACIDE TROPIQUE

L'acide tropique extrait par hydrolyse de l'atropine est racémique de même que l'acide de synthèse.

Son dédoublement a été entrepris d'abord par LADENBURG et HUNDT (28), puis par AMENOMIYA (29).

KING (30), reprenant la question, applique la méthode pastoriennne de combinaison saline d'un acide actif sur la lumière polarisée avec une base active. Il part comme origine non plus de la *l. quinine* comme LADENBURG, mais de la *d. quinidine*, ces deux alcaloïdes étant du reste des stéréoisomères, et il utilise les différences de solubilité des deux sels.

L'acide racémique *d. l.* tropique est neutralisé par une solution de quinidine dans l'alcool à 95°. Après cristallisation on sépare ainsi le *l.* tropate de *d.* quinidine dextrogyre qui, après purification dans l'alcool chaud, et déplacement par HCl, puis épuisement à l'éther, donne l'acide *l.* tropique.

Des eaux-mères, après enlèvement de tout le *l.* tropate de quinidine cristallisable, on récupère les acides tropique, racémique et dextrogyre, qu'on sature par la *l.* quinine; il en cristallise le *d.* tropate de *l.* quinine lévogyre d'où il est facile de dégager l'acide *d.* tropique.

KING est arrivé par ce moyen à dédoubler 84 % de l'acide tropique racémique, en acides droit et gauche.

Ainsi séparés, les acides *d.* et *l.* tropique possèdent individuellement des points de fusion oscillant très légèrement autour de 128°, tandis que le racémique a un point de fusion nettement plus bas (118°).

(28) LANDENBURG et HUNDT. *Berichte D. Ch. G.*, 1889, t. **22**, p. 2591.

(29) AMENOMIYA. *Archiv. der Pharm.*, 1902, t. **240**, p. 501.

(30) KING. *J. of Chem. Soc.*, 1919, t. **115**, p. 480.

Ayant en vue la formation d'esters des acides tropiques actifs selon la méthode de WOLFENSTEIN et MAMLOCK, nécessitant un blocage primitif par acétylation avant chloruration par le chlorure de thionyle, nous avons essayé de dédoubler non l'acide tropique racémique mais l'acide acétyltropique. En effet, au cours du traitement par le chlorure d'acétyle, il est à peu près certain que la majeure partie de l'acide actif sera racémisée.

L'application de la méthode de KING à l'acide *d.l.* acétyltropique a été essayée de la manière suivante :

1) Préparation de l'acide acétyltropique

4 gr. d'acide tropique sont additionnés de 7 gr. de chlorure d'acétyle et laissés une demi-heure à la température du laboratoire: la réaction s'amorce spontanément et se poursuit avec dissolution de l'acide tropique et dégagement d'HCl.

On chauffe à reflux au B. M. pendant une demi-heure, élimine l'excès de chlorure d'acétyle par distillation dans le vide, lave à l'éther et finalement évapore le résidu dans le vide sur KOH. Après amorçage de la cristallisation par grattage, on obtient l'acide acétyltropique cristallisé blanc.

2) Tentative de dédoublement

L'acide acétyltropique (5 gr. 60) dissous dans 5 p. d'alcool à 95° est saturé par une solution dans 70 gr. d'alcool à 95° de 9 gr. de quinidine préalablement recristallisée.

La solution alcoolique concentrée par évaporation reste sirupeuse. Evaporée à sec, elle laisse un sel d'aspect résineux, très soluble dans l'éther acétique, l'acétone, le benzène, le toluène, le nitro-benzène, le tétrachlorure de carbone, mais insoluble dans l'éther ainsi que dans la ligroïne.

La solution alcoolique peut être additionnée d'éther jusqu'à une certaine proportion au delà de laquelle la précipitation commence; on la rend alors totale par addition de ligroïne, mais il ne se dépose qu'une masse huileuse incristallisable se concrétant peu à peu en une masse résineuse.

Le dédoublement des acides acétyltropiques n'est donc pas

réalisable de cette façon et par suite nous n'avons pu arriver ainsi aux éthers optiquement actifs que nous nous proposons de préparer.

CHLORURE D'ACIDE : ESTÉRIFICATION PAR L'ACIDE TROPIQUE

LADENBURG et HUNDT ⁽³¹⁾ ont fait la synthèse de l'atropine et de ce qu'ils croyaient être la *l.* atropine, différente de l'hyoscyamine, en estérifiant la base-alcool tropine, par l'acide tropique, en présence d'acide chlorhydrique.

AMENOMIYA ⁽³²⁾ condense aussi les acides tropique actif *d.* et *l.* avec la tropine dans l'acide chlorhydrique à 5 %, il obtient ainsi la *d.* et *l.* hyoscyamine. Cette dernière étant identique à l'alcaloïde naturel. Mais les rendements qu'il a obtenus sont très faibles (17 %).

WOLLFENSTEIN et MAMLOCK ⁽³³⁾, dont la méthode a été suivie depuis par tous les auteurs, réalisent la condensation de l'acide tropique et de la tropine en passant par l'intermédiaire du chlorure d'acétyl-tropyle. C'est le procédé que nous avons adopté.

Préparation du chlorure d'acétyltropyle

On prépare d'abord comme précédemment l'acide acétyl-tropique, par action d'un excès de chlorure d'acétyle (2 mol.) sur l'acide tropique, d'abord à la température du laboratoire, puis au B. M. à reflux. Sans isoler l'acide acétyltropique, on ajoute 5 parties de chlorure de thionyle et chauffe à reflux au B. M. pendant 1 heure.

On distille ensuite le chlorure de thionyle dans le vide à 80°. Le chlorure d'acétyltropyle restant se présente sous forme d'une huile jaune à odeur non désagréable.

WOLLFENSTEIN et MAMLOCK réalisent l'estérification de la tropine par simple chauffage au B. M. de celle-ci avec le chlorure d'acétyltropyle.

(31) LADENBURG et HUNDT. *Berichte D. Ch. G.*, 1889, t. **22**, p. 2590.

(32) AMENOMIYA. *Arch. d. Pharm.*, 1902, t. **240**, p. 498.

(33) WOLLFENSTEIN u. MAMLOCK. *Berichte D. Ch. G.*, 1908, t. **41**, p. 731.

Transformation de l'ester acétyltropique en ester tropique

Une particularité de cet ester double est la labilité du groupe acétyle qui, en simple solution aqueuse, s'hydrolyse spontanément. WOLLFENSTEIN en réalise plus rapidement la saponification par addition d'alcali à la solution acide.

Une des grosses difficultés rencontrées au cours de la préparation des esters tropiques est la tendance des corps à rester huileux et partant impurs. Pour vérifier la qualité du chlorure d'acétyl-tropyle nous avons préparé l'anilide, l'uréide et la phénylhydrazide, composés cristallisables qui, par ailleurs, sont susceptibles d'actions pharmacodynamiques sur lesquelles nous reviendrons ailleurs.

Préparation de l'acétyltropylanilide

6 gr. d'acide tropique (4/100 mol.) sont transformés comme il a été dit plus haut en chlorure d'acétyltropyle et ce dernier est versé sur 8 gr. d'aniline (8/100 mol.) en solution dans le benzène. Le lendemain on essore le chlorhydrate d'aniline et évapore la solution benzénique. Les cristaux sont lavés à l'eau, séchés et remis à cristalliser dans le benzène bouillant.

L'acétyltropylanilide est insoluble dans l'eau même bouillante, peu soluble dans le benzène même à chaud, assez soluble dans l'éther chaud d'où par refroidissement elle se dépose en fines écailles fondant à 130°.

Analyse. — Matière, 0 gr. 1022 ; azote, V = 5 cc. 25 à 27° ; p = 753 mm. Trouvé, N % 5,58 ; calculé pour $C^{17}H^{17}O^3N = 283$; N % 4,94.

L'acétyltropylanilide ne donne pas la réaction de VITALI, mais elle donne la réaction de WASICKY.

Préparation de l'acétyltropyluréide

A partir de 6 gr. d'acide tropique on prépare le chlorure d'acétyltropyle qu'on verse sur 3 gr. d'urée sèche et pulvérisée.

On chauffe au B. M. pour dissoudre les cristaux et l'on abandonne au repos pendant trois jours. La masse visqueuse commence à s'opacifier par grattage puis prend en majeure partie l'aspect cristallin après une huitaine de jours.

On lave alors la masse à l'éther anhydre, puis à l'eau.

L'uréide est très soluble dans l'alcool éthylique et méthylique, insoluble dans l'eau, paraît se dissoudre dans l'eau bouillante mais par refroidissement se concrète mal. Peu soluble dans l'éther froid, il l'est un peu plus à chaud d'où par refroidissement il cristallise très bien (P. F. = 116-117°).

Analyse. — Matière, 0 gr. 0546; azote, V = 6,15 à 24° ; p = 753; trouvé, N %, 12,45; calculé pour $C^{12}H^{13}O^4N^2 = 249$; N %, 11,24.

Préparation de l'acétyltropylphénylhydrazide

Préparation analogue à l'anilide.

CHAPITRE III

ESTERS D'AMINO-ALCOOLS ANESTHÉSIOGÈNES

Nous avons choisi comme types d'amino-alcools ceux qui s'étaient révélés au laboratoire et en pratique comme les meilleurs vecteurs de la fonction anesthésique locale et qui sont la base de la cocaïne, de la stovaïne, de la novocaïne et de la butelline, chacun de ceux-ci étant en même temps représentatif d'un groupement chimique différent:

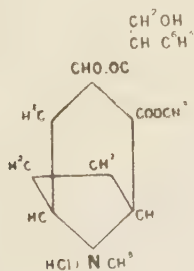
Pour la cocaïne : méthyl-ecgonine ;

Pour la stovaïne : diméthylamino-diméthyléthylcarbinol;

Pour la novocaïne : diéthylamino-éthanol;

Pour la butelline : dibutylamino-propanol.

ESTER TROPIQUE DE LA MÉTHYL-ECGONINE==(TROPYL-COCAÏNE)



1) Obtention de la méthyl-ecgonine

Ce corps étant un terme de passage industriel entre les alcaloïdes secondaires de la coca (isatropyl-cocaïne, cinnamyl-cocaïne) et la cocaïne, peut être obtenu par la méthode de EINHORN et WILLSTAETER ⁽³⁴⁾.

Cette méthode consiste à hydrolyser, par l'acide sulfurique dans l'alcool méthylique, ces esters de la méthyl-ecgonine dont on extrait directement la méthyl-ecgonine.

Dans ces conditions, nous avons constaté que la cocaïne (benzoyl-méthyl-ecgonine) ne se laisse pas débenzoyler.

La méthode de LIEBERMANN et GIESEL ⁽³⁵⁾ nous a permis de préparer en premier lieu l'ecgonine à partir de la cocaïne par hydrolyse à chaud au moyen de l'acide chlorhydrique officinal dilué au quart, puis filtration après refroidissement et évaporation au B. M. Le chlorhydrate d'ecgonine est recristallisé dans l'alcool.

Selon EINHORN et KLEIN ⁽³⁶⁾, on passe du chlorhydrate d'ecgonine à son ester méthylique en faisant arriver pendant longtemps un courant d'HCl sec dans une solution de chlorhydrate d'ecgonine dans l'alcool méthylique absolu. Dans le premier temps, la liqueur s'échauffe, puis elle se refroidit, on chauffe 1 heure à reflux et évapore l'alcool. Le chlorhydrate de méthyl-ecgonine en cristallise alors en beaux prismes.

Le point de fusion peu net car il y a décomposition est situé aux environs de 210-212°.

Cette méthode très onéreuse et ne fournissant que de faibles rendements ne nous a pas permis de préparer personnellement une quantité de produit suffisante pour la suite de nos recherches. L'industrie nous a fourni le supplément, ce corps étant dans la fabrication industrielle de la cocaïne un intermédiaire entre cette dernière et les alcaloïdes secondaires de la coca.

(34) H. EINHORN et K. WILLSTAETER. *Berichte D. Ch. G.*, 1894, t. **27**, p. 1523.

(35) LIEBERMANN et GIESEL. *Berichte D. Ch. G.*, 1888, t. **21**, p. 3196.

(36) H. EINHORN et O. KLEIN. *Berichte D. Ch. G.*, 1888, t. **21**, p. 3335.

2) Estérification de la méthyl-ecgonine

Le chlorhydrate de méthyl-ecgonine broyé au mortier avec le double de son poids de chlorure d'acétyl-tropyle est chauffé à 100°, jusqu'à dissolution et dégagement d'HCl. On abandonne le tout pendant 3 à 4 jours à la température du laboratoire pour permettre à la réaction de se terminer. On dissout la masse dans une petite quantité d'eau tiède et l'abandonne pendant deux jours. La solution aqueuse neutralisée au carbonate de soude est concentrée. Par addition d'alcool absolu on en sépare par cristallisation le NaCl et le chlorhydrate de méthyl-ecgonine qui n'a pas réagi. Après évaporation de la solution et recristallisation répétée dans l'alcool absolu on en sépare la base non éthérifiée. On précipite l'ester tropique de sa solution aqueuse par le carbonate de soude, lave à l'eau, où la méthyl-ecgonine est assez soluble, et redissout l'ester moins soluble dans l'eau chlorhydrique. Cette solution est évaporée.

Le chlorhydrate de l'ester tropique de la méthyl-ecgonine est une huile incristallisable donnant très fortement les réactions de VITALI et de WASICKY et s'altérant très rapidement.

Analyse. — Matière, 0 gr. 1267; azote, V = 5 cc. 15; t = 20°; p = 744; trouvé, N %, 4,53 calculé pour C¹⁸H²⁵O⁵NCl = 370,5; N %, 3,77.

TROPYL-DIMÉTHYLAMINOPENTANOL



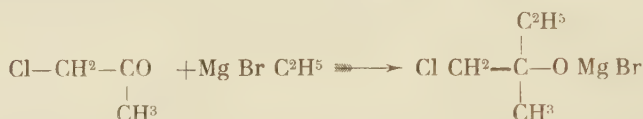
Cet ester sous forme de chlorhydrate est obtenu en éthérifiant par le chlorure d'acétyltropyle l'amino-alcool de FOURNEAU (37), le diméthylamino-diméthyléthylcarbinol et saponifiant ensuite la fonction ester acétique.

(37) E. FOURNEAU. *Préparation des médicaments organiques*, 1921, p. 283.

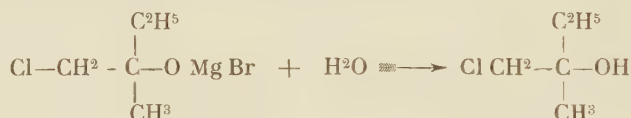
1) Préparation du diméthylamino-diméthyléthylcarbinol.

A

La technique suivie est celle indiquée avec détails par FOURNEAU (37) et qui est l'application de la réaction générale de GRIGNARD. L'acétone monochlorée est traitée selon ces principes dans l'éther anhydre, en présence de magnésium par le bromure d'éthyle, catalysé par une trace d'iode.



le magnésien décomposé dans la glace, par l'acide sulfurique étendu, donne l'alcool tertiaire halogéné

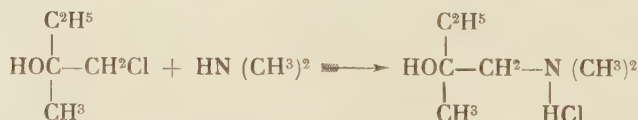


l'alcool tertiaire chloré, isolé et purifié par distillation, bout à 150°.

B

Selon la technique du même auteur, l'alcool halogéné précédemment obtenu, est chauffé en tube scellé pendant 24 heures à 125° avec la diméthylamine en solution benzénique.

Après ouverture du tube, la solution benzénique de la base, débarrassée de l'excès de diméthylamine, est épuisée par l'eau chlorhydrique et l'amino-alcool en est extrait par l'oxyde d'éthyle après alcalinisation à la soude et au carbonate de soude.



L'amino-alcool ainsi obtenu est un liquide mobile, incolore, soluble dans l'eau, à odeur vireuse, bouillant à 150-154°.

2) Estérification par le chlorure d'acétyltropyle.

1 mol. d'amino-alcool en solution dans 4 vol. de benzène est additionnée de 2 mol. de chlorure d'acide en solution dans 2 vol. de benzène. La réaction assez vive est achevée par un léger chauffage de 20 minutes au B. M.

Après refroidissement on précipite, par addition d'éther anhydre une huile, qu'après lavage avec ce dissolvant, on dissout dans l'eau chlorhydrique et reprécipite ensuite par addition d'ammoniaque ou de carbonate de sodium. Les très grandes difficultés éprouvées pour obtenir un produit cristallisable nous ont conduit, après de nombreux tâtonnements, à une purification, onéreuse par perte de produit, consistant à réaliser successivement des dissolutions chlorhydriques et des reprécipitations alcalines pour éliminer toute trace d'amino-alcool.

L'ester tropique ainsi désacétylé au cours des alcalinisations successives, et bien purifié, est alors mis en solution étherée, qu'on sèche sur du chlorure de calcium et dont on précipite enfin le chlorhydrate à l'état cristallin par un courant de gaz HCl sec.

Le chlorhydrate de troyl-diméthylaminopentanol ainsi obtenu est recristallisé dans l'éther acétique bouillant. Il se présente sous forme de cristaux blancs ($PF=144^{\circ}\text{--}145^{\circ}$) très solubles dans l'eau, l'alcool, le chloroforme, insolubles dans l'éther, l'ester acétique, la ligroïne. Réactions de VITALI et de WASICKY positives.

Analyse. — Matière, 0 gr. 1295 ; azote, $V=5$ cc. 25 ; $t=20^{\circ}$; $p=744$ mm.; trouvé, N %, 4,51 ; calculé pour $C^{16}H^{26}O^3NCl=315,5$; N %, 4,43.

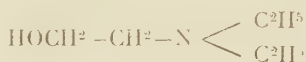
L'azote se dose mal par la méthode de KJELDAHL, même avec le mélange minéralisateur de SISLEY et DAVID. Nous avons utilisé un semi-micro DUMAS inspiré de PREGL, qui donne entière satisfaction.

ESTER TROPIQUE DU DIÉTHYLAMINOÉTHANOL: (TROYL-NOVOCAÏNE)

De même qu'avec les précédents esters, il est nécessaire de préparer d'abord le diéthylaminoéthanol qui sera ensuite estérifié.

1) Préparation du diéthylaminoéthanol.

On chauffe en tube scellé à 100-120° pendant 10 heures 1 mol. de chlorhydrine du glycol avec 2 mol. de diéthylamine en solution benzénique, on sépare le chlorhydrate d'amine cristallisé, élimine l'excès de diéthylamine et concentre la solution benzénique. L'amino-alcool est extrait par épuisement à l'eau chlorhydrique. Après lavage à l'éther la solution chlorhydrique est concentrée puis alcalinisée par addition de carbonate de potasse. On extrait ainsi le diéthylaminoéthanol



liquide incolore soluble dans l'eau : P. E. = 157°.

2) Estérification par le chlorure d'acétyltropyle.

Nous avons adopté le même processus que pour les esters précédents en nous inspirant de la technique de EINHORN et UHLFELDER (38) pour l'estérification du même diéthylaminoéthanol par le chlorure de *p.* nitrobenzoyle.

1 mol. d'amino-alcool dissoute dans 4 parties de benzène est additionnée de 2 mol. de chlorure d'acide en solution dans 2 parties de benzène. La réaction assez vive au début est achevée par chauffage prolongé au B. M. pendant 4 heures.

Après refroidissement, on précipite une huile par addition d'éther. Cette huile, après séparation de l'éther est dissoute dans l'eau chlorhydrique, lavée à l'éther, reprécipitée par le carbonate de potasse, lavée à l'eau, reprise par l'éther et séchée sur le chlorure de calcium. Nous avons essayé d'obtenir le chlorhydrate cristallisé par action d'un courant de gaz HCl sec, mais ce dernier ne précipite qu'une huile dense, se refusant à toute cristallisation, fait déjà signalé dans un brevet par la *Grenzach. Ch. Werke* sur un ester analogue.

Après trois mois d'abandon sous la cloche dans le vide sul-

(38) EINHORN u. UHLFELDER. *Annalen*, 1909, t. **371**, p. 133.

furique, on obtient cependant une cristallisation nodulaire d'un produit très hygroscopique, donnant fortement la réaction de VITALI des esters tropiques.

Analyse. — Azote au KJELDAHL (minéralisateur de SISLEY) ⁽³⁹⁾ (ainsi que la novocaïne se dose bien au KJELDAHL) ; matière, 0 gr. 050; trouvé, N %, 4,51 ; calculé pour $C^{15}H^{24}O^3NCl = 301,5$; N %, 4,64.

ESTER TROPIQUE DU DIBUTYLAMINO-PROPANOL
TROPYL-BUTELLINE

Le *n.* dibutylamino-propanol, $OHCH^2 - CH^2 - CH^2 - N(C^4H^9)^2$, nécessaire à nos préparations nous a été généreusement fourni par la Société Chimique des Usines du Rhône *.

Estérification par le chlorure d'acétyltropyle.

Nous avons suivi exactement la même technique que pour l'ester du diéthylaminoéthanol. Le produit obtenu est une huile hygroscopique ambrée qui, étant incristallisable et non distillable, a été purifiée par dissolution dans l'eau chlorhydrique, reprécipitation par addition de carbonate de sodium, lavage à l'eau fréquemment renouvelée et finalement séjour prolongé dans le vide sulfurique.

Analyse. — Azote au semi-microDUMAS (mauvais dosages au KJELDAHL) ; matière, 0,1076; azote, $V = 4$ cc. 05; $t = 18^\circ$; $p = 727$ mm.; trouvé, N %, 4,12; calculé pour $C^{20}H^{32}O^3NCl = 369,5$; N %, 3,78.

*
**

A côté de ces esters, qui seront étudiés tout à l'heure et dont la caractéristique est la lenteur de la phase d'estérification et

(39) SISLEY et DAVID. *Bull. Soc. Chim.*, 1929, t. 45 [4], p. 312.

* Nous prions la Direction de la Société Chimique des Usines du Rhône de vouloir trouver ici l'expression de notre vive gratitude pour l'obligeance avec laquelle elle a bien voulu nous donner quelques-uns des produits de sa fabrication nécessaires à l'achèvement de ce travail.

la grande répugnance à passer à l'état cristallisé, nous devons signaler pour prendre date la préparation du sel de mercure.

SELS DE MERCURE DE L'ACIDE TROPIQUE

Nous avons préparé le sel de mercure de l'acide tropique, en nous inspirant de la technique indiquée au *Codex* pour la préparation du benzoate de mercure, c'est-à-dire, par double réaction entre l'acétate mercurique et le tropate de soude.

L'acétate mercurique est obtenu par dissolution à froid, dans un mélange d'acide acétique (4 gr.) et d'eau (50 cc.) de l'oxyde jaune de mercure, préalablement soigneusement lavé à l'eau froide par centrifugation, que fournit l'addition de soude dans une solution de 6 gr. 75 (2,5 % de mol.) de bichlorure de mercure.

A la solution acétique d'acétate de mercure on ajoute la solution de tropate de soude faite à partir de 9 gr. d'acide tropique (5/100 mol.) dissous dans 50 cc. d'eau. Il se forme bientôt par grattage un précipité cristallin blanc qu'on essore, lave à l'eau puis à l'alcool à 95° et exprime fortement. Le produit fraîchement préparé est jeté dans l'alcool absolu très chaud qui le dissout et d'où, par refroidissement et évaporation, se déposent des cristaux blancs peu solubles dans l'eau et décomposables par ébullition dans l'alcool à 95°.

P. F. 168°-170° instantané avec décomposition.

Analyse. — Matière, 0 gr. 310 ; HgS, 0 gr. 1245 ; trouvé, Hg %, 34,6 ; calculé pour $(C^9H^9O^3)^2Hg = 530$; Hg %, 37,6.

Le dosage de l'eau de cristallisation par séjour à l'étuve à 100° a donné lieu à l'observation suivante :

Le sel de mercure a subi une transformation en une substance résineuse translucide avec perte de 2 H²O.

Perte d'eau. — Matière, 0 gr. 3125 ; eau, 0,0182 ; H²O %, 5,7 ; perte de 2 H²O calculée par $(C^9H^9O^3)^2Hg, 2 H^2O = 566$; H %, 6,36.

Le nouveau produit très peu soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool et l'éther, est soluble dans les alcalis, et dans les acides, sans donner de précipité par NH³.

Le sulfhydrate d'ammoniaque ne donne pas de précipité.

Après ébullition avec NO^3H puis neutralisation, le mercure précipite abondamment par le sulfhydrate.

Il y a donc lieu d'envisager, comme dans le cas des benzoates et salicylates de mercure (40) une transformation en organo-mercurique dont la constitution et les propriétés physiologiques seront autre part définies.

(40) LEBEAU et COURTOIS. *Traité de Pharmacie Chimique*, 1929, 11, Masson, Paris.

FRAENKEL. *Arzneimittelsynthese*, 1919, p. 658: Quecksilberverbindungen.

TROISIÈME PARTIE

EXPÉRIMENTATION PHYSIOLOGIQUE

Les esters des amino-alcools préparés ainsi qu'il a été vu au précédent chapitre ont été étudiés sur l'animal au double point de vue de leurs propriétés anesthésiques et toxiques et de leur action éventuelle sur le système neuro-végétatif.

C'est, en effet, cette dernière considération qui avait surtout déterminé le choix de l'acide tropique estérifiant, dont par ailleurs le retentissement sur les propriétés physico-chimiques devait être à envisager.

Nous avons vu que, à côté de leurs propriétés strictement inhibitrices des capacités fonctionnelles du nerf, une des qualités essentielles des anesthésiques locaux était le maintien de cette paralysie par une action locale prolongée. Ces corps ne doivent pas diffuser : ils le feront d'autant moins qu'ils seront davantage vasoconstricteur, c'est-à-dire qu'ils agiront sur le système nerveux autonome qui règle le calibre des vaisseaux. Le mode d'action sur le système nerveux organo-végétatif a été envisagé sur la réaction pupillaire, les réactions cardiaque et vasculaire.

CHAPITRE PREMIER

MESURE DU POUVOIR ANESTHÉSIQUE DES TROPYLESTERS

Cette mesure a été faite sur le nerf sciatique moteur de grenouille par les méthodes de H. CARDOT et J. RÉGNIER de la variation chronaxique du nerf, et de J. RÉGNIER sur la cornée du lapin.

Action anesthésique sur la cornée du lapin

La méthode de J. RÉGNIER a été suivie exactement telle qu'elle a été décrite.

Au cours de ces recherches, nous nous sommes particulièrement bien trouvés de prendre des lapins jeunes et de la même portée. Dans ces conditions, on réduit au minimum les divergences individuelles et les séries sont homogènes, exemptes de ces cas aberrants ou des « ratés » qui désaxent le bon équilibre de la moyenne.

Sur le même lapin, un œil était anesthésié avec l'anesthésique original qui servait d'étalon, par exemple la novocaïne et immédiatement après l'autre œil était expérimenté avec l'ester tropique correspondant: la tropyl novocaïne. Un lot de 4 lapins a

servi dans ces conditions pour 8 expériences en intervertissant les yeux pour la deuxième série de façon à s'affranchir des inégalités oculaires, bien constatées, ainsi que RÉGNIER l'a signalé. Les rapports établis par RÉGNIER entre les divers anesthésiques et la cocaïne auraient pu nous inviter à comparer nos préparations avec celle-ci, mais l'accoutumance à la cocaïne nous en a dissuadé.

Des tâtonnements préalables ont indiqué les concentrations respectives de l'étalon et de l'anesthésique à essayer pour donner des chiffres aussi comparables que possible.

Voici à titre d'exemple les chiffres obtenus dans ces conditions avec le chlorhydrate de cocaïne et le chlorhydrate de troyl cocaïne : ces chiffres représentent le nombre d'excitations nécessaires pour déterminer le réflexe cornéen dans les conditions définies par la méthode :

1° TROYL-COCAÏNE

Chlorhydrate de cocaïne à 1 %

	I	II	III	IV
Œil droit	607	508	572	661
Œil gauche	587	589	640	739

moyenne : 615,4

Chlorhydrate de troylcocaïne à 10 %

	I	II	III	IV
Œil droit	562	492	498	488
Œil gauche	472	519	449	538

moyenne : 503

La marche de l'anesthésie, identique pour les deux substances, d'emblée totale et disparaissant plus progressivement pour l'ester troylique que pour la cocaïne, permet d'établir entre ces deux corps le rapport de 1 à 10.

Sur la cornée du lapin le chlorhydrate de cocaïne est 10 fois plus actif que le chlorhydrate de troyl-cocaïne.

Les autres déterminations ont été faites dans des conditions analogues et donnent les valeurs suivantes :

TROPYL-DIMÉTHYLAMINOPENTANOL

Stovaïne à 5 %, <i>moyenne</i> des excitations	386
Tropyl-diméthylaminopentanol à 10 %, <i>moyenne</i> des excit.	334

On peut en tirer la conclusion que le tropyl-diméthylaminopentanol est deux fois moins actif sur la cornée du lapin que la stovaïne.

Cependant, tandis que la stovaïne a rapidement produit un dépoli chagriné de la cornée, le dérivé tropylé s'est montré beaucoup moins irritant.

TROPYL-NOVOCAÏNE

Novocaïne à 10 %, <i>moyenne</i> des excitations	357
Tropyl-novocaïne à 10 %, <i>moyenne</i> des excitations	430

L'anesthésie par l'ester tropique s'est produite d'une façon très régulière, tandis que avec la novocaïne nous avons constaté de nombreux « ratés ».

Donc : Sur la cornée du lapin la tropyl-novocaïne est supérieure comme pouvoir anesthésique à la novocaïne.

TROPYL-BUTELLINE

Le chlorhydrate de l'ester tropique a été comparé avec le sulfate de butelline qui est plus soluble que le chlorhydrate mais assez peu soluble malgré tout.

L'ester tropique s'est montré plus irritant que la butelline.

Sulfate de butelline à 0,50 %, <i>moyenne</i> des excitations....	312
Chlorhydrate de tropyl-butelline à 5 %, <i>moyenne</i> des excit.	290

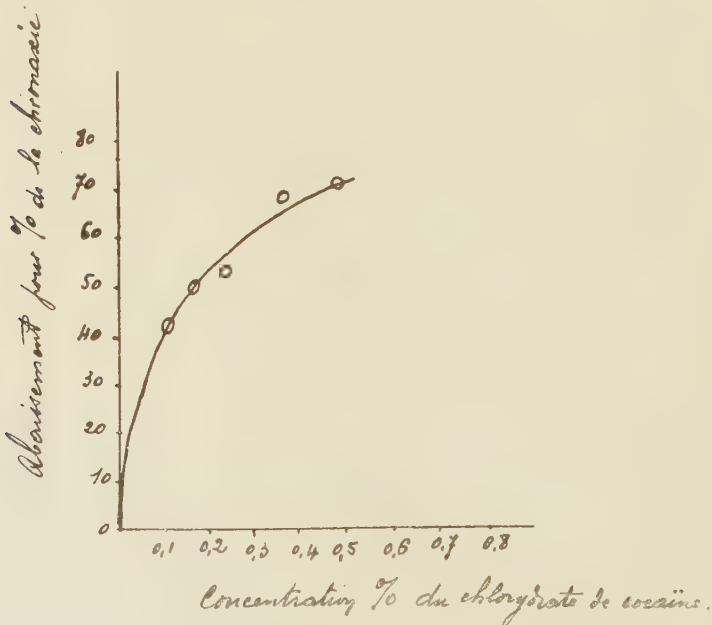
La tropyl-butelline est donc 10 fois moins active que la butelline sur la cornée du lapin.

Action anesthésique sur le nerf sciatique moteur de grenouille

La méthode de H. CARDOT et J. RÉGNIER a été appliquée dans son intégrité.

Pour éviter les variations saisonnières signalées par ces auteurs, toutes les déterminations ont été faites dans le même mois, et autant que possible avec des grenouilles fraîchement pêchées car il a été observé qu'un assez long séjour au laboratoire augmentait le nombre des cas défectueux.

L'étalon commun a été la chlorhydrate de cocaïne. La courbe trouvée de l'abaissement de la chronaxie en fonction de la dose est à peu près superposable à celle de RÉGNIER. La moyenne a été prise sur au moins 5 expériences valides, mais sans en éliminer les extrêmes.



TROPYL-DIMÉTHYLAMINOPENTANOL

Voici l'exemple de l'abaissement de la chronaxie du sciatique moteur de la grenouille pour la troyl-diméthylaminopentanol à 0,5 % :

- I : En 18 minutes l'abaissement stabilisé de chronaxie est de 43 % ;
II : En 18 minutes l'abaissement stabilisé de chronaxie est de 36 % ;
III : En 16 minutes l'abaissement stabilisé de chronaxie est de 40 % ;
IV : En 18 minutes l'abaissement stabilisé de chronaxie est de 33 % ;
V : En 17 minutes l'abaissement stabilisé de chronaxie est de 53 %.

dont la moyenne est 41 %.

Le même abaissement de chronaxie est donné par une solution de cocaïne à 0,08 %, soit une concentration environ 6 fois plus faible.

Sur le nerf moteur le troyl-diméthylaminopentanol est 6 fois moins actif que la cocaïne.

En solution à 0,25 % l'abaissement chronaxique trouvé est 32 %, correspondant à une solution de cocaïne de 0,045 %, soit encore le même rapport d'activité de 6 à 1.

Les déterminations ont pu se faire avec beaucoup de régularité.

TROYL-COCAÏNE

Le chlorhydrate de troyl-cocaïne provoque sur le nerf moteur en :

Solution à 0,5 % un abaissement chronaxique supérieur à 58 %

Solution à 0,25 % un abaissement chronaxique supérieur à 47 %

Une assez grande difficulté pour mesurer l'activité de ce corps a résidé dans la très rapide inexcitabilité du nerf, le plateau de stabilisation chronaxique étant de très courte durée.

Ces mesures n'ont donc exactement pu être faites dans les conditions requises par la méthode.

Ces abaissments correspondraient respectivement à des solutions de cocaïne à 0,21 % et 0,12 %. Le chlorhydrate de troyl-cocaïne serait deux fois et demi moins actif que le chlorhydrate de cocaïne.

TROPYL-NOVOCAÏNE

La solution à 0,50 % de chlorhydrate de troyl-novocaïne provoque un abaissement chronaxique de 30 %. Le même abaissement serait produit par une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,035 % : ce corps serait donc à peu près 14 fois moins actif que la cocaïne sur le nerf moteur.

TROPYL-BUTELLINE

La troyl-butelline à l'état de chlorhydrate en solution à 0,50 % produit un abaissement chronaxique de 40,5 % ; celui-ci correspond à une solution de cocaïne à 0,075 % ; la cocaïne est donc 6 fois plus active que la troyl-butelline.

*
**

Par ailleurs, RÉGNIER a établi des rapports d'activité entre les principaux anesthésiques locaux. En prenant pour unité étalon la cocaïne, il a pu classer ainsi ces corps par rapport à elle. On peut, dès lors, grouper ces esters troylés en les ramenant par le calcul au même étalon et ils prennent alors place dans le même tableau ainsi qu'il suit :

VALEUR RELATIVE DES ANESTHÉSQUES LOCAUX (LA COCAÏNE ÉTANT PRISE POUR UNITÉ)

	<i>Cornée du lapin</i>	<i>Nerf sciatique moteur</i>
Cocaïne (1)	1	1
Troyl-cocaïne ...	0,10	0,50
Stovaïne (1)	0,11	3,1
Troyldiméthylaminopentanol . .	0,06	0,49
Novocaïne (1)	0,07	5
Troyl-novocaïne .	0,09	0,35
Butelline (1)	3,3	4,7
Troyl-butelline ..	0,33	0,15

(1) RÉGNIER. *Loc. cit.*, p. 175.

Essais de mesure sur le nerf sensitif

Une des grosses difficultés pratiques de la mesure sur le nerf sensitif lingual du chien consiste à se procurer les animaux ; chaque chien ne servant qu'à deux expériences. Nous avons dû y renoncer à regret, non sans avoir constaté au préalable l'extrême sensibilité et la précision technique de cette méthode. L'intérêt de celle-ci réside, en effet, dans la réponse du muscle digastrique à l'excitation unique de son nerf sensitif, le lingual, selon les travaux de H. CARDOT et H. LAUGIER.

En effet, nous avons rencontré dans l'emploi de la méthode au nerf sensitif sciatique de grenouille de gros déboires. Sur un lot assez considérable de grenouilles d'automne, le nombre des animaux à réactions aberrantes a été si considérable que les bonnes expériences pour les corps à étudier sont trop peu nombreuses pour que l'on puisse en conscience les grouper sous forme de moyenne. Il est fort possible que ces esters se groupent différemment au regard de leur action sur le nerf sensitif.

PROPRIÉTÉS ANESTHÉSIQUES DES AMINO-ALCOOLS

Les amino-alcools anesthésiogènes, sous forme de chlorhydrates, en solution de RINGER au même pH^+ 6,8, ont été essayés sur le nerf sciatique moteur de grenouille.

L'*amino-alcool de la novocaïne* (que j'appellerai ultérieurement, pour faciliter la compréhension, novocaïnol), en solution au 1/20, provoque un abaissement de la chronaxie du nerf moteur de 50 %.

L'*amino-alcool de la cocaïne* : méthyl-ecgonine (cocaïnol), en solution au 1/20, a une activité à peu près nulle.

L'*amino-alcool de la butelline* (butellol), en solution au 1/20, a une activité à peu près nulle avec une très légère hausse de la chronaxie au début, puis retour à la chronaxie de départ et abaissement ultérieur insignifiant.

L'*aminol-alcool de la stovaïne* : diméthylaminopentanol, en solution au 1/20, montre un pouvoir anesthésique nul.

Par les procédés de mesure anciennement utilisés, comme

par les mesures chronaxiques, les amino-alcools se montrent donc dépourvus de toute propriété anesthésique sensible, celle-ci n'apparaît qu'après l'estérification.

Nous nous sommes proposé ensuite d'étudier comparative-ment les modifications apportées par l'estérification tropique aux propriétés physico-chimiques de ces amino-alcools au point de vue de l'action sur la tension superficielle et sur le coefficient de partage eau/huile d'olive.

CHAPITRE II

ACTION SUR LA TENSION INTERFACIALE

Les travaux de TRAUBE ayant attiré l'attention sur le rôle de l'abaissement de la tension superficielle dans la narcose, nous avons vu l'évolution de sa conception à la suite des travaux récents des physiciens.

A la mesure ancienne de l'activité de surface à la séparation des phases solution/air, on doit substituer dans cet ordre de recherche, la mesure de l'activité à l'interface liquide/liquide comme beaucoup plus sensible (REHBINDER et OKUNEFF ⁽¹⁾) et plus significative au cours des phénomènes physiologiques qu'on se propose d'étudier.

De même, ainsi que l'expose clairement DOGNON ⁽²⁾, plutôt que les méthodes dynamiques de mesure, il est préférable d'utiliser les méthodes statiques.

Sur ces bases, nous avons pensé devoir mettre en parallèle l'action sur la tension interfaciale, des amino-alcools anesthésiogènes de leurs esters tropylés et de leurs esters habituellement utilisés comme anesthésiques.

(1) REHBINDER et OKUNEFF. *Bioch. Zeit.*, 1927, t. **187**, p. 19.

(2) A. DOGNON. *Précis de Physico-chimie biologique et médicale*, 1929, Paris, Masson.

Mesure de la tension interfaciale

L'interface destiné à être le siège des modifications de tension, sous l'influence des substances anesthésiques, a été choisi à la séparation des phases : *solution aqueuse* de l'anesthésique et *huile de paraffine* purifiée. Les variations sont, en effet, d'autant plus accusées que les deux phases au contact sont moins solubles l'une dans l'autre et plus inertes. REHBINDER indique même l'hexane comme particulièrement favorable à ces mesures.

La méthode d'arrachement a été utilisée par une technique très sensible préférable à celle de LECOMTE DU NOÛY par la précision physique de ces mesures.

L'appareil employé est celui du laboratoire de physique de la Faculté des Sciences de Lyon (*). Un étrier constitué par un fil de platine rectiligne horizontal replié à 90° à ses deux extrémités, dans le plan vertical, sert à étirer une larme de liquide définie en surface et en orientation. La tension superficielle est équilibrée par la flexion d'une mince lame d'acier, avec amortisseur, dont l'extrémité libre comporte un micromètre mobile devant un microscope à oculaire micrométrique.

L'étirement de la lame de liquide est réalisé par l'abaissement progressif de la cuve contenant le liquide dans lequel est immergé l'étrier de platine. Au fur et à mesure que cet abaissement s'opère, les tensions augmentent, puis s'abaissent et s'établissent à un palier qui persiste malgré un accroissement de hauteur de la lame liquide étirée.

La flexion de la lame d'acier correspondant à ce palier est équivalente au double de la tension superficielle du liquide pour un fil de platine ayant l'unité de longueur.

* Je remercie particulièrement M. le Professeur agrégé A. CHEVALLIER qui a bien voulu très amicalement se charger de la détermination délicate de ces mesures avec une compétence consacrée.

L'étalonnage préalable de l'appareil permet une mesure directe en dynes.

Ce procédé spécialement correct permet les mesures de tension superficielle soit des liquides au contact de l'air (3), soit entre les liquides. Cette dernière détermination est très sensible et peut déceler des variations très faibles dans la constitution et la structure des liquides (4).

Les solutions aqueuses des anesthésiques étalons à l'état de chlorhydrates, de leurs amino-alcools, et dérivés troylés correspondants, ont été faites à la concentration moléculaire uniforme de 1/272 mol. pour 100 cc., qui correspond à un titre oscillant autour de 1 %.

Afin d'éviter l'influence de l'acidité actuelle sur la tension superficielle qui est très marquée, ainsi que nous avons pu le constater sur des solutions de chlorhydrate de novocaïnol à des pH⁺ croissants, on a rapproché les pH⁺ des solutions autant que cela a été possible. En effet, tandis que certains sels, comme le chlorhydrate de cocaïne, supportent aisément un pH⁺ alcalin jusqu'à 8,8 sans précipitation de la base, il est difficile de dépasser 5,9 pour le chlorhydrate de butelline.

Les pH⁺ en zone acide ont été déterminés par la méthode très pratique et précise de l'électrode à quinhydrone de BILLMANN au potentiomètre de KLING et LASSIEUR.

Les chiffres trouvés ci-dessous expriment la tension superficielle en dynes par centimètre à la température de 18°. Ils correspondent à l'état de l'interface deux minutes après la mise en contact des solutions aqueuses équimoléculaires, avec l'huile de paraffine pure. Intentionnellement, il n'a pas été mentionné ici l'évolution de cette tension interfaciale avec le temps qui est une caractéristique de l'huile de paraffine ainsi que l'ont démontré H. WEISS et E. VELLINGER (5).

(3) LEMONDE. *Soc. Française de Physique*, avril 1929.

(4) A. CHEVALLIER et LEMONDE. *Soc. Française de Physique*, juin 1929.

(5) H. WEISS et E. VELLINGER. *C. R. Acad. Sc.*, 1929, t. 188, p. 907-1099.
— *Ann. Offic. Nat. combustibl. liq.*, 1929, t. 4, p. 649.

VALEURS DE LA TENSION INTERFACIALE SOL.AQU./HUILE PARAFFINE

Les anesthésiques locaux sont à une concentration uniforme
de 1/272 mol. pour 100 cc.

	dynes		dynes	mol.	dynes
Eau distillée .	56,25			Atropine 1/347	35,
				pH 6,6	
Cocaïne	39,75	Cocaïnol	49		
pH 6,8		pH 6,1			
Stovaïne	34,25	Diméthylaminopentanol .	48,75	Tropyl - diméthylamino- pentanol	28,5
pH 6,9		pH 6,1		pH 6,7	
Butelline	33,75	Butellol	36	Tropyl-butelline . . .	19,25
pH 5,9		pH 6,2		pH 5,5	
Novocaïne . . .	37,75	Novocaïnol . . .	50	Tropyl-novocaïne . .	16,75
pH 6,9		pH 6		pH 6	

Si l'on compare les chiffres d'une même colonne, on constate que les anesthésiques locaux, tels que : cocaïne, stovaïne, butelline, novocaïne, abaissent à peu près semblablement la tension interfaciale.

Les amino-alcools, dépourvus de pouvoir anesthésique, abaissent aussi la tension, mais considérablement moins, et les chiffres — sauf pour le butellol — sont très homogènes. Le butellol est une exception que nous retrouverons plus loin.

Quant aux esters troylés de ces mêmes amino-alcools, leur action est beaucoup plus marquée. Nous avons mis en parallèle l'action d'une solution plus diluée d'atropine (troyl-tropine alcaloïde non anesthésique sur les nerfs sensitifs mais très actif physiologiquement), on voit que celle-ci abaisse considérablement la tension interfaciale.

Il est possible que le radical troyple abaisse électivement la tension, mais sans qu'il y ait correspondance du pouvoir anesthésique. C'est là une exception qui se trouve confirmée par le cas du butellol.

On peut déduire de là que l'hypothèse de TRAUBE se trouve, en gros, confirmée pour la cocaïne, la stovaïne, la novocaïne. Mais des exceptions, telles que celle de la butelline et de son amino-alcool, celle des esters tropiques comparés aux esters benzoïques ou para-aminobenzoïques de ces mêmes amino-alcools, viennent infirmer un rapport étroit entre pouvoir anesthésique et abaissement de la tension superficielle.

CHAPITRE III

COEFFICIENTS DE PARTAGE

La signification très grande du coefficient de partage eau/huile dans la narcose nous a incité à établir les rapports qui peuvent se présenter à ce point de vue entre les anesthésiques locaux, leurs amino-alcools et les esters troylés de ceux-ci.

La détermination du coefficient de partage a été faite selon la méthode classique.

Cependant, ici se plaçait une particularité. En effet, le sel de la base anesthésique se différencie nettement, par ses caractères généraux de solubilité, de la base elle-même ; d'autre part, suivant la réaction actuelle de la solution, on se trouve plus ou moins éloigné du point où la base précipite ; c'est-à-dire que suivant le pH^+ de la solution, le sel se trouve dans un état stable, métastable ou instable.

Pour nous placer dans des conditions à peu près comparables, nous avons utilisé les solutions qui avaient précédemment servi à la détermination des tensions superficielles, c'est-à-dire ramenées assez près de leur point de précipitation, mais encore stables.

20 cc. de solution contenant $1/272$ mol. de l'anesthésique considéré pour 100 cc., sont vigoureusement agités pendant

6 heures au contact de 20 cc. d'huile d'olive, puis décantés et filtrés. Le coefficient de partage est établi d'après la formule :

$$K = \frac{\text{solubilité dans l'huile}}{\text{solubilité dans l'eau}}$$

$$= \frac{\text{conc. antérieure} - \text{conc. postérieure}}{\text{conc. postérieure}} \quad (\text{de la sol. aqueuse})$$

Les concentrations en solution aqueuse ont été déterminées par le dosage de l'azote. Celui-ci a été réalisé par la méthode de KJELDAHL.

La cocaïne se laissant mal titrer par ce procédé, qui, par ailleurs, peut difficilement être remplacé par la méthode de DUMAS, sur des solutions aqueuses, n'a pas été mise en expérience.

Voici les chiffres trouvés :

COEFFICIENTS DE PARTAGE EAU/HUILE D'OLIVE
DES SOLUTIONS ÉQUIMOLÉCULAIRES DE CHLORHYDRATES
D'ANESTHÉSQUES

Stovaïne 0,072 pH 6,9	Diméthylami- no-pentanol 0 pH 6,1	Tropyl - diméthylamino- pentanol 0,090 pH 6,7
Butelline. 0,18 pH 5,9	Butellol 0,126 pH 6,2	Tropyl - butel- line 0,068 pH 5,5
Novocaïne 0,036 pH 6,9	Novocaïnol 0 pH 6	Tropyl - novo- caïne 0,093 pH 6

A examiner ces chiffres, on est quelque peu surpris de la faiblesse des coefficients de partage de ces chlorhydrates d'esters d'amino-alcool. Il faut voir là un argument de plus à cette opinion, que ce sont, non point les sels d'anesthésiques qui agissent en nature, mais très certainement la base qui dérive de leur dissociation.

Les dérivés troylés ont des coefficients de partage du même ordre, et même légèrement plus élevés que les dérivés benzoylés ou p.-aminobenzoylés correspondants.

Les chlorhydrates d'amino-alcool, diméthylaminopentanol et novocaïnol, ainsi que la théorie permettait de le prévoir, ont un coefficient de partage nul.

Quant à l'amino-alcool de la butelline, le butelloï, il se signale par son coefficient de partage plus élevé même que ses esters, tandis que ses propriétés anesthésiques sont nulles.

Peut-être eût-il été plus concluant de déterminer les coefficients de partage des bases elles-mêmes, mais leur très faible solubilité dans l'eau permettait difficilement des dosages comparatifs.

Valeurs comparées des modifications apportées par la troylation et la benzoylation sur les activités anesthésiques et les caractéristiques physico-chimiques des amino-alcools anesthésiogènes.

	Pouvoir anesthésique		Coefficient de partage eau huile d'olive	Abaissement % de la tension interfaciale
	cornée du lapin	sciatique moteur de grenouille		
Cocaïne	1	1	—	29
Troyl cocaïne	0,10	0,50	—	—
Cocainol	—	0	—	12
Stovaine	0,11	3,1	0,072	39
Troyl-diméthylaminopentanol ..	0,06	0,49	0,090	49
Diméthylaminopentanol	—	0	0	13
Novocaïne	0,07	5	0,03	32
Troyl novocaïne ...	0,09	0,35	0,09	71
Novocainol	—	0	0	11
Butelline	3,3	4,7	0,18	40
Troyl butelline	0,33	0,15	0,068	65
Butelloï	—	0	0,126	35

On peut se proposer de mettre en parallèle dans un même tableau le rapport des activités anesthésiques et les valeurs particulières des mesures du coefficient de partage et des pourcentages d'abaissements de la tension superficielle pour des solutions équimoléculaires.

Il est facile de voir que dans chacun des types d'anesthésique envisagé qui constitue une série homogène, les propriétés physico-chimiques (dans les conditions où elles ont été déterminées, c'est-à-dire en somme sur les substances telles qu'elles sont offertes à l'organisme) montrent une large indépendance des propriétés physiologiques.

La tropylation a favorisé les critères physico-chimiques de la narcose, mais a considérablement nui aux propriétés anesthésiques locales.

CHAPITRE IV

DOSE LÉTHALE

Les doses léthales des esters tropiques ont été déterminées sur le cobaye en s'inspirant des méthodes modernes statistiques plus haut décrites.

Nous avons utilisé un lot de jeunes cobayes, neufs, d'un poids moyen de 200 gr., provenant du même élevage, mais de croisements divers.

Le produit a été injecté par la voie sous-cutanée dans la région abdominale et les animaux mis en observation. La toxicité a été déterminée pour deux concentrations, 1 % et 2 % ; l'expérience n'a pas montré de différence très considérable de la dose léthale entre ces deux concentrations.

TROPYL-NOVOCAÏNE

A la concentration de 1 % et de 2 %, les phénomènes d'intoxication observés et les doses léthales sont à peu près identiques.

A 100 mgr. de troyl-novocaïne par kg., l'animal s'agite quelque peu, se gratte le museau.

A 200 mgr., l'agitation devient plus vive, l'animal tourne en rond, rapidement, puis après trois quarts d'heure ou une heure, s'immobilise apathique.

A 400 mgr. par kgr., l'agitation très vive qui suit immédiatement l'injection, est suivie de parésie du train postérieur, puis d'incoordination. Bientôt se manifestent des convulsions, puis une dyspnée caractérisée par de longues pauses expiratoires, puis l'animal tombe sur le ventre et meurt, quelquefois dans les 10 minutes qui suivent l'injection, quelquefois beaucoup plus tard.

Dose léthale DL 50: 325 mgr. par kgr. en solution à 2 %.

TROPYL-BUTELLINE

La tropyl-butelline injectée à la dose de 100 mgr. par kgr. ne produit que des phénomènes peu marqués.

A la dose de 200 mgr. par kgr. en solution à 1 % ou à 2 %, les phénomènes sont très nets. Ils sont caractérisés par une très vive agitation et l'apparition de crises intermittentes de convulsions du type épileptiforme avec extension du train antérieur et du train postérieur et opisthotonos. L'excitation de l'animal par un choc extérieur ne précipite pas l'apparition de la crise convulsive qui est spontanée.

Après 30 minutes en moyenne, l'animal se met en boule, somnole, puis paraît revenir à l'état normal.

A la dose de 400 mgr. par kgr., les phénomènes précédents sont accentués et la mort survient après un quart d'heure, précédée par une dyspnée avec longues pauses expiratoires.

Dose léthale LD 50 : 275 mgr. par kgr., en solution à 2 %.

TROPYL-DIMÉTHYLAMINOPENTANOL

A la dose de 100 mgr. par kgr. de l'ester tropique, l'animal semble rester normal.

A la dose de 200 mgr., les cobayes présentent une légère agitation avec tremblement et faible dyspnée, puis reviennent à l'état initial.

A la dose de 400 mgr. par kgr., les phénomènes se succèdent de contracture, puis d'agitation, d'incoordination, de parésie du train postérieur, de dyspnée, puis de ralentissement de la respiration, et la mort survient dans l'adynamie.

Dose léthale LD 50 : 250 mgr. par kgr., en solution à 2 %.

TROPYL-COCAÏNE

Aux doses faibles: 50 mgr. de tropyl-cocaïne par kgr. trois minutes après l'injection, le cobaye frissonne, puis laisse claqucr ses dents et somnole.

Les mêmes manifestations se reproduisent avec des doses de 100 et 200 mgr. par kgr.

La dose léthale en solution à 2 % reste pour la tropyl-cocaïne supérieure à 400 mgr. par kgr. de cobaye certainement en rapport avec la grande fragilité de la molécule.

*
**

L'allure générale de l'intoxication est celle d'une excitation de la zone motrice corticale, puis bulbaire, suivie de dépression qui peut être mortelle.

On peut réunir dans un même tableau les doses toxiques des anesthésiques locaux initiaux et celles de leurs dérivés tropylés ; celles-là étant déterminées aussi sur le cobaye par injections sous-cutanée et empruntées à la bibliographie antérieurement citée.

DOSÉS LÉTHALES EN MILLIGR. PAR KGR. DE COBAYE

Par voie sous-cutanée en solution à 2 %

Novocaïne (1) :	Tropyl-novocaïne :
40	325
Stovaïne (1) :	Tropyl-diméthylaminopentanol :
25	250
Butelline :	Tropyl-butelline :
—	275
Cocaïne (1) :	Tropyl-cocaïne :
25	> 400

(1) D'après HOFFMANN et KOCHMANN. *Beit. Klin. chir.*, 1914, t. 91, p. 489.

De la comparaison de ces chiffres, il ressort donc que la molécule anesthésique a été considérablement désintoxiquée par la tropylation. Les esters tropiques sont environ 10 fois moins toxiques que les esters anesthésiques initiaux.

Si l'on envisage alors « l'indice anesthésique » de HOFFMANN et KOCHMANN, $W = \frac{I}{K} L$, on se rend compte du peu d'in-

lérêt pratique qu'il présente. En effet, dans le cas des esters troylés que nous avons préparés, si l'on peut admettre que le pouvoir anesthésique est environ réduit au 1/10 de sa valeur primitive, comme la dose létale est par contre 10 fois supérieure à celle de l'anesthésique étalon, l'indice anesthésique est à peu de chose près le même pour les anesthésiques pris comme type et pour leurs dérivés troylés.

L'affinité de ces anesthésiques pour le système nerveux périphérique qui conditionne l'anesthésie locale, est diminuée par la troylation dans le même rapport que pour le système nerveux central qui conditionne le type d'intoxication particulier à ces corps.

CHAPITRE V

ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX ORGANO-VÉGÉTATIF

Le système nerveux végétatif ou autonome, se distingue du système nerveux de relation cérébro-spinal, non seulement par son origine embryologique, qui est tout particulièrement intéressante ou par sa disposition anatomique, ou par son anatomie locale, mais encore par l'antagonisme constant qui se manifeste entre le système sympathique et parasympathique lorsqu'ils coexistent dans un même organe.

Une particularité étonnante est la sensibilité du système nerveux autonome et, ajoutons-le immédiatement, des organes par lui innervés, à certains poisons. Il existe, en effet, un grand nombre de ceux-ci qui exercent sur cet ensemble de cellules de la vie végétative, et parmi elles surtout la fibre musculaire lisse, une action élective, quelquefois étroitement localisée.

Certains poisons réalisent, aux exceptions près, la même action physiologique que produit l'excitation, électrique par exemple, de l'un des systèmes autonomes sympathique ou parasympathique. Cette concordance si étroite de leurs actions leur a valu le nom de *poisons mimétiques*, que leur ont attribué BARGER et DALE.

D'autres poisons s'opposent aux effets d'excitation électrique de ces systèmes : ce sont les paralysants des systèmes nerveux autonomes.

Enfin, tandis que les uns possèdent une action sur la généralité d'un système, d'autres sont limités à une partie de celui-ci, centrale, synaptique, ou périphérique. D'autres enfin augmentent simplement l'excitabilité de l'un d'eux.

C'est sur cette notion d'*antagonisme physiologique*, qui se répète dans les poisons électifs des deux systèmes constitutifs (*sympathique thoraco-lombaire* et *parasympathique tecto-bulbo-pelvien* de LANGLEY), que repose l'analyse pharmacologique des substances actives sur le système nerveux autonome.

Cette opposition entre les deux systèmes est telle, que l'équilibre — comparable à celui d'une balance — est rompu dans le même sens, si l'on vient soit à exciter l'un des systèmes (facteur actif), soit à paralyser l'autre (facteur passif). Que ces phénomènes de stimulation ou d'inhibition soient physiologiques ou pharmacologiques, ils reviennent à manifester une hypertonie de l'un ou une hypotonie de l'autre système.

Quand on connaît dans un organe les effets produits par l'excitation du ou des systèmes autonomes qui l'innervent, ainsi que ceux des poisons mimétiques caractéristiques, il est alors possible d'étudier l'action d'une substance donnée. On dispose pour cela au moins de deux méthodes :

1° On pourra déduire l'activité sur le sympathique ou le parasympathique, de la modification que la substance a apportée à l'équilibre initial si l'on sait interpréter celle-ci comme due à la prédominance de l'un des deux systèmes nerveux. Mais il y aura lieu de discuter du rôle, actif ou passif, de l'agent ;

2° Ou bien, indirectement, on pourra détruire l'équilibre primitif dans un sens connu par un poison mimétique connu; puis, faisant agir la substance à expertiser, on déduit l'effet de celle-ci, de la modification qu'elle a pu provoquer soit dans le sens d'une exagération, soit dans celui d'une neutralisation.

Ces expériences d'épreuve peuvent être effectuées, avec plus ou moins de difficultés dans la technique ou dans l'interprétation, dans tous les territoires de la vie organique.

Rappelons brièvement l'essentiel de ces notions physiologiques et pharmacodynamiques indispensables à toute étude en ce domaine de la vie organique.

Innervation autonome

GASKELL appelle le sympathique le système vaso-dermique.

Le sympathique est généralement *excitomoteur* pour les organes dérivés de l'ectoderme, pour les vaisseaux sanguins en y comprenant le cœur et la rate, pour les muscles involontaires de la peau (pilomoteurs), pour les glandes sudoripares et sébacées, etc...

Le sympathique est *excitomoteur* pour le dilatateur irien (fibre lisse radiale) et pour les fibres musculaires lisses annexées à la capsule de TENON.

Excitomoteur aussi pour l'utérus, la trompe de FALLOPE, la prostate, le rétracteur du pénis, l'uretère, les sphincters iléo-cœcal et rectal, peut-être aussi pour le sphincter pylorique et le sphincter vésical, etc...

Le parasympathique est *excitomoteur* pour les organes dérivés de l'endoderme. GASKELL lui adjoint le système entérique des plexus de MEISSNER et d'AUERBACH.

Dans sa partie tectale ou mésocéphalique, le parasympathique excite le sphincter irien (fibre lisse annulaire) et le muscle ciliaire.

Dans sa partie bulbaire, le parasympathique est *excitomoteur* pour les organes développés à partir du tube digestif primitif, ou en connexion avec lui: glandes salivaires et lacrymales, œsophage, estomac (foie, pancréas), intestin grêle, poumon, etc...

Dans sa partie pelvienne, le parasympathique est *excitomoteur* pour la partie inférieure du gros intestin, le rectum et la vessie, etc...

Avec SOLLMANN, on peut grouper quelques organes présentant cet antagonisme d'une façon particulièrement nette :

Diaphragme	{	dilatateur irien : <i>excitateur</i> : SYMPATHIQUE.
irien		sphincter irien : <i>excitateur</i> : PARASYMPATHIQUE.
Cœur et vaisseaux	{	<i>excitateur</i> : SYMPATHIQUE.
		<i>inhibiteur</i> : PARASYMPATHIQUE.
Muscles intestinaux	{	<i>excitateur</i> : PARASYMPATHIQUE.
		<i>inhibiteur</i> : SYMPATHIQUE.
Sphincters intestinaux	{	<i>excitateur</i> : SYMPATHIQUE.
		<i>inhibiteur</i> : PARASYMPATHIQUE.

Dans la sphère génitale : utérus et uretère, le SYMPATHIQUE est à la fois *excitateur* et *inhibiteur*.

Le PARASYMPATHIQUE vagal est, de même, à la fois *excitateur* et *inhibiteur* pour l'œsophage et pour le cardia.

Poisons du sympathique

1° **Excitants** : l'*adrénaline* (et aussi quelques substances analogues, éphédrine, certaines amines primaires et secondaires) produit des effets qui, presque dans tous les cas, concordent avec ceux de l'excitation du sympathique, que celui-ci soit excitomoteur ou inhibiteur.

La *cocaïne* accroît l'excitabilité périphérique, mais sans exciter, à proprement parler, le sympathique.

2° **Paralysants** : l'*ergotoxine* ou l'*ergotamine* s'opposent à l'action excitomotrice du sympathique, mais non à son action inhibitrice.

Poisons du parasympathique

1° **Excitants** : la *pilocarpine*, la *choline* (et l'*acétyl-choline*), la *muscarine*, l'*arécoline*, produisent les mêmes effets que l'excitation du parasympathique *excitomoteur exclusivement* : ces substances peuvent provoquer le myosis, le ralentissement du cœur, le spasme bronchique, la contraction de l'intestin, l'accroissement des sécrétions sudorales, salivaires, gastriques, pancréatiques.

L'*ésérine*, sans être peut-être un excitant direct, augmenterait l'excitabilité du parasympathique.

La *picrotoxine* excite les centres.

2° Paralysants : l'*atropine* et les *tropéines* paralysent le parasympathique dans toute sa distribution périphérique, excitomotrice ou inhibitrice, et s'opposent aux agents précédents.

Poisons synaptiques

La *nicotine*, après une faible stimulation des nerfs préganglionnaires, paralyse tous les synapses ganglionnaires, qu'ils soient sympathiques ou parasympathiques.

Le *curare*, la *strychnine*, la *brucine* paralysent aussi les nerfs préganglionnaires d'une façon assez analogue à la nicotine.



Quelques exceptions à ce schéma empêchent une généralisation trop hâtive.

Ainsi l'adrénaline n'excite pas les glandes sudorales du chat et des mammifères, alors que celles-ci sont excitées par le sympathique. L'adrénaline contracte aussi les artères pulmonaires de la grenouille et de la tortue, dont l'innervation motrice est vagale et l'*atropine* paralyse l'action adrénalinique.

De même, autre exception, tandis que l'excitation du sympathique ne produit aucun effet net sur les capillaires de la grenouille (sauf la membrane nictitante), l'adrénaline peut produire soit la contraction, soit la dilatation de ceux-ci.

De même pour l'*atropine* qui, débordant le parasympathique, paralyse aussi quelques innervations sympathiques, telles que celles des glandes sous-maxillaires, des glandes sudorales..., s'opposant même à l'effet constricteur de l'adrénaline sur l'utérus.

La *pilocarpine* peut aussi agir à l'opposé de l'excitation parasympathique, par exemple sur le muscle lisse rétracteur du pénis, mais peut aussi exciter certaines formations à innervation sympathique, telles que l'utérus, la rate, les artéριοles.

Interprétation de l'action des poisons mimétiques

C'est là que de véritables difficultés surgissent.

On a vu tout à l'heure « *l'amphotropisme* » de quelques-uns de ces poisons, c'est-à-dire l'action de ceux-ci à la fois sur les deux systèmes.

Il existe un autre cas générateur d'erreurs, dit du « renversement des effets » ⁽¹⁾ des poisons sympathiques et parasympathiques. Ainsi, dans la perfusion du cœur de grenouille, ou des vaisseaux sanguins, on a pu obtenir une action de renversement, soit en faisant varier la quantité des sels de calcium dans le liquide de perfusion, soit en acidifiant légèrement le liquide de RINGER, soit par traitement préalable avec une autre drogue (surtout avec l'ergotoxine) ou même simplement par action prolongée de la seule adrénaline.

La spécificité autonome d'un poison est donc en fait conditionnée par l'excitabilité du tissu en général. « *L'état antérieur* », qu'il soit physiologique (utérus vierge ou gravide) ou créé artificiellement par l'administration préalable de drogues, suffit à troubler les réactions autonomes.

L'expérimentation invite encore à d'autres réserves. Quand on expose un tissu autonome simultanément à l'action de plusieurs drogues, l'effet est beaucoup plus compliqué que celui qui résulterait de la simple addition algébrique de leurs actions. Habituellement, l'action la plus périphérique tendra à prédominer sur celle qui s'exerce plus centralement. Mais l'effet est d'autant moins prévisible théoriquement, que l'innervation de l'organe est elle-même plus confuse; soit que celui-ci reçoive la motricité ou l'inhibition d'un seul système, soit qu'une innervation domine largement l'autre, soit enfin que les deux systèmes produisent la même réponse. C'est ce que l'on peut observer par exemple avec les glandes sudorales, le système génito-urinaire, les poumons de grenouille, les vaisseaux sanguins, l'intestin grêle de grenouille.

(1) LANGLEY. *Le système nerveux autonome*.

*
**

On voit donc par là les difficultés de l'analyse pharmacodynamique et la nécessité, pour se mettre à l'abri de trop grandes erreurs, d'expérimenter sur différents organes.

Nos esters tropiques d'amino-alcools anesthésiogènes ont été essayés à ce point de vue :

Sur l'appareil irien du chat ;

Sur le cœur isolé de grenouille ;

Sur la circulation générale du chien.

ACTION DES ESTERS TROPIQUES ANESTHÉSQUES SUR L'APPAREIL IRIEN

L'organisme dispose de plusieurs mécanismes pour obtenir une vision nette. Il peut modifier l'ouverture du diaphragme qu'est l'iris, et disposer de la convergence du système optique essentiel, le cristallin. Cette adaptation se fait par la voie du système nerveux autonome : sympathique et parasympathique.

A. — Le système sympathique envoie à l'œil deux nerfs : les nerfs *irido-dilatateurs* et les nerfs oculo-lisso-moteurs (2). Ces derniers, innervant les muscles lisses annexés à la capsule de TENON, et complétant l'action compensatrice des muscles obliques, tirent le globe oculaire en avant ; en cas d'excitation, ils sont générateurs d'exophtalmie. Ils ne nous intéressent pas expérimentalement.

Les fibres irido-dilatatrices sympathiques sont d'origine médullaire et bulbaire. Leur excitation amène la dilatation pupillaire ou *mydriase*.

Les fibres médullaires ont leur centre, de la VII^e cervicale à la II^e dorsale, superposé au centre cardio-accélérateur, et leur synapse au ganglion cervical supérieur. De là les fibres post-ganglionnaires gagnent le trijumeau, traversent le ganglion ciliaire en y changeant simplement de nom ; elles en sortent nerfs ciliaires longs pour innerver les fibres lisses radiales dilatatrices de l'iris. Elles innervent aussi le muscle ciliaire dans sa portion à fibres longitudinale, c'est-à-dire tenseur du cristallin (muscle de BRÜCKE), dont l'influence n'est pas très marquée.

Des fibres bulbaires, suivant le trijumeau, rejoignent les médullaires.

B. — Le parasympathique crânien, mésencéphalique ou tectal par son noyau pupillaire, situé sous l'aqueduc de SYLVIVS, à l'extrémité supérieure de la colonne motrice de la III^e paire nerveuse, le moteur oculaire commun, envoie des fibres pré-ganglionnaires au ganglion ophtalmique ou ciliaire où est leur synapse. Ces fibres suivent le moteur oculaire commun.

(2) D'après GILIS. *Anatomie élémentaire des centres nerveux et du sympathique chez l'homme*, 1927, Paris, Masson.

Les fibres post-ganglionnaires, nommées nerfs ciliaires courts, vont innerver le sphincter annulaire de l'iris et la portion annulaire du muscle ciliaire (muscle de ROUGET ou de MÜLLER), qui, par pression centripète sur le cristallin, en augmente la convergence.

L'excitation sympathique telle que la réalise l'adrénaline en instillation sur la cornée, produit donc la mydriase ou dilatation pupillaire par excitation du dilatateur irien, et la projection du globe oculaire en avant ou exophtalmie.

L'excitation parasympathique, telle que la réalise la pilocarpine en instillation, amène l'excitation du sphincter irien, c'est-à-dire le rétrécissement de la pupille ou *myosis* et un trouble de l'accommodation, une myopie prononcée.

L'antagonisme entre sympathique et parasympathique, agissant chacun en fait sur un organe différent, est particulièrement net dans sa résultante sur le diamètre pupillaire.

Avec TIFFENEAU (3) on peut distinguer :

1° Des *myotiques* actifs par excitation parasympathique : pilocarpine, éserine, arécoline. On n'en connaît point de passifs ;

2° Des *mydriatiques actifs* par excitation sympathique : adrénaline, éphédrine, cocaïne, phényl éthylamine... ;

3° Des *mydriatiques passifs* par inhibition du parasympathique : atropine, scopolamine, euphtalmine, homatropine.

Expérimentation

L'animal qui convient le mieux, autant par sa sensibilité que par la commodité de la constatation de l'effet, est le chat. L'homme est cependant encore plus sensible. On peut aussi, pour les substances adrénaliniques, utiliser l'œil énucléé de grenouille.

Nous avons pris deux jeunes chats très sensibles. Dans un seul œil, l'autre servant de témoin, nous avons instillé 3 à 4 gouttes de solution à 1/100 de la substance à essayer ; puis un quart d'heure après, l'instillation a été renouvelée. Le chat a été examiné de 10 en 10 minutes pendant une heure.

(3) TIFFENEAU. Mydriatiques et myotiques. *Rev. Générale des Sc.*, 1922, p. 544.

Dans ces conditions, il n'a pas été possible de constater de modification pupillaire sensible avec la tropyl-cocaïne, ni avec la tropyl-novocaïne, ni avec la tropyl-butelline, ni avec la tropyl-diméthylaminopentanol.



On sait que la cocaïne est un mydriatique actif par excitation du sympathique, tandis que l'atropine est un mydriatique passif par paralysie du parasympathique.

La cocaïne, rappelons-le, est une benzoyl-méthylcarboxytropine ; l'atropine est une tropyl-tropine, et la tropyl-cocaïne de synthèse est une tropyl-méthylcarboxytropine. Ce simple chassé-croisé du radical tropyl (sensibilisateur de l'action paralysante du parasympathique dans l'atropine) a, semble-t-il, en passant sur la méthyl-ecgonine (ou méthylcarboxytropine), enlevé à celle-ci toute action sur le système autonome. On pouvait s'attendre, au contraire, au renforcement de la mydriase par le double mécanisme de l'inhibition parasympathique et de l'excitation sympathique.

Notons que dans le même noyau tropanique M. POLONOVSKI et R. HAZARD (3 bis) ont observé que le simple passage du tropanol au nor-tropanol enlève à celui-ci ses propriétés hypotensives et cardio-inhibitrices. Dans la molécule du pseudo-tropanol, la même déméthylation conduisant au nor-pseudo-tropanol renforce au contraire et rend plus constantes les propriétés hypertensives et l'action cardio-vasculaire du pseudo-tropanol.

Les autres anesthésiques locaux, novocaïne, stovaïne, butelline, sont connus pour n'avoir point d'action sur le diamètre pupillaire.

Cependant, il est curieux de constater que le brevet pris par la GRENZACH AKT. GES. signale l'action fortement mydriatique de l'éther tropique du diméthylaminoéthanol, alors que nous n'avons constaté aucune action semblable avec le même ester du diéthylaminoéthanol (tropyl-novocaïne).

(3 bis) R. HAZARD et M. POLONOVSKI, *C. R. Acad. des Sc.*, 1930, t. **190**, p. 214.

Comme conclusion, on n'en peut déduire qu'une chose : c'est que dans des molécules assez semblables, l'estérification tropique n'est pas suffisante pour imposer une propriété aussi élective que celle d'agir sur le système nerveux parasympathique qu'en d'autres molécules elle paraît exalter.

ACTION SUR LE CŒUR DE GRENOUILLE

On sait toute la complexité des modifications imprimées au cœur par l'excitation de son système nerveux extrinsèque, sympathique et vagal. Pour comprendre l'action des poisons mimétiques, il est nécessaire de connaître au préalable les effets d'excitation directe.

L'excitation des fibres du vague produit un effet modérateur qui peut s'analyser ainsi ⁽⁴⁾ : il consiste en un ralentissement du rythme (*action chronotrope* négative) en une diminution de l'amplitude des systoles (*action inotrope* négative) en une entrave apportée à la propagation de l'onde contractile et à son passage de la région sinusale à l'oreillette, de l'oreillette au ventricule (*action dromotrope* négative). Il existe encore une action sur le tonus du myocarde (*action tonotrope*) et sur son excitabilité (*action bathmotrope*).

L'excitation des fibres sympathiques donne des effets inverses des précédents, en particulier une accélération du rythme (*action chronotrope* positive) et une augmentation de l'amplitude (*action inotrope* positive).

Action de la cocaïne et des anesthésiques locaux sur le cœur de grenouille

L'action de la cocaïne sur le cœur de grenouille a été diversement interprétée.

D'après V. ANREP et BERTHOLD, la cocaïne serait un poison

(4) H. CARDOT. *Le transport humoral de l'excitation d'après les recherches de Læwi*, 1926, Chahine, Paris.

diastolique du cœur qui, à faibles doses, ne montrerait aucune influence, et affaiblirait la contraction à doses un peu plus fortes.

Mosso (5) trouve que sur le cœur de grenouille isolé, à faible concentration, la cocaïne provoque une accélération du rythme avec augmentation de l'amplitude ; puis ralentit les pulsations et amène de l'arythmie. De plus fortes doses provoquent l'arrêt systolique, ainsi que DASTRE (6) et POUCHET (7) l'ont confirmé.

DURDUFI (8) montre que à un stade avancé de l'intoxication, l'excitation du vague n'amène pas un long arrêt du cœur. Il se demande s'il ne s'agit pas d'une action du type atropinique (paralysie vagale), mais il constate que la cocaïne ne peut supprimer le silence diastolique muscarinique (excitation vagale) et inversement le cœur cocaïnisé est arrêté par la muscarine.

PACHON et MOULINIER (9) ont vu sur le cœur isolé de grenouille que, sous l'action de la cocaïne à 1 %, la dilatation diastolique devient moins ample, puis, après quelques pulsations, le ventricule s'arrête en systole, tandis que l'oreillette continue encore à battre, puis s'arrête, fortement dilatée.

KURODA (10) constate que la perfusion du cœur de grenouille produit un blocage du cœur, mais celui-ci peut être empêché par l'atropine ou par l'adrénaline. Il n'a point observé d'accélération par les faibles doses.

MAESTRINI (11), appliquant une solution de cocaïne à 6 % sur le sinus, supprime le rythme nodal et, par suite, arrête le cœur, tandis que la même application sur les oreillettes ou le ventricule ne produit point d'arrêt.

WEILER (12), après LHOTAK VON LOTH (13), pensant à une action sur la fibre musculaire cardiaque, constate que la cocaïne s'oppose à l'arrêt systolique du cœur par la digitale, mais inversement, la digitale préviendrait le silence diastolique de la

(5) M. Mosso. *Arch. f. exp. path. u. Pharm.*, 1887, t. 22, p. 153.

(6) DASTRE. *Rev. des Sc. méd.*, 1892, t. 40, p. 682.

(7) POUCHET. *Leçons de pharmacodynamie*, Paris, 1900, t. 1, p. 517.

(8) DURDUFI. *Arch. f. exp. path. u. pharm.*, 1889, t. 25, p. 441.

(9) PACHON et MOULINIER. *C. R. Soc. Biol.*, 1898, p. 566, t. 50.

(10) KURODA. *J. Pharm. a. exp. Ther.*, 1915, t. 7, p. 423.

(11) MAESTRINI. *Zent. Biochem. Biophys.*, 1916, t. 18, p. 722.

(12) WEILER. *Archiv. f. exp. path. u. pharm.*, 1917, t. 80, p. 131.

(13) LHOTAK VON LOTH. *Archiv. int. d. pharm.*, 1909, t. 19, p. 155.

cocaïne. Pour lui, la cocaïne agit bien sur l'état élastique du myocarde de grenouille, mais en sens opposé de celui des substances du groupe digitalique.

POULSSON ⁽¹⁴⁾ incline à penser que l'action de la cocaïne sur le cœur présente une certaine ressemblance avec celle de la digitale.

KOCHMANN ⁽¹⁵⁾, sur le cœur de STRAUB, voit que à la dilution de 1/500.000, la cocaïne accroit l'amplitude de la systole ; à 1/300.000, la systole se ralentit et diminue d'amplitude ; à 1/60.000, le ventricule s'arrête.

RIPPEL ⁽¹⁶⁾, sur le cœur de STRAUB, observe que aux faibles doses, la contraction est moins complète et qu'il se produit une paralysie partielle en diastole, mais sans trouble du rythme.

Aux doses plus fortes, l'action paralysante diastolique augmente et le rythme se ralentit par blocage partiel de la conduction ; par lavage au RINGER, il y a réversibilité. Enfin, sous l'influence de très fortes doses, le cœur s'arrête en diastole maxima.

COUSY ⁽¹⁷⁾ étudie les variations de l'excitabilité du cœur sous l'influence des solutions de cocaïne, en cherchant le seuil faradique d'une extrasystole, il a constaté une diminution de cette excitabilité à peu près proportionnelle à la concentration du toxique.

CARBONARO ⁽¹⁸⁾ note comme ses devanciers le ralentissement de l'activité cardiaque, puis l'allongement de la diastole et finalement l'arrêt diastolique ; en observant encore que l'atropine n'a pas d'action sur la diminution du nombre des pulsations.

**

Quelle conclusion peut-on tirer de ces travaux ? La majorité des auteurs, contrairement à MOSSO, DASTRE, POUCHET, PACHON, admettent l'arrêt diastolique du cœur comme terme de

(14) POULSSON. *In Hdb. d. exp. Pharm. Heffter*, t. II (1), p. 137, 1920.

(15) KOCHMANN. *Pflügers Archiv.*, 1921, t. 190, p. 158.

(16) RIPPEL. *Arch. der Pharmazie*, 1920, t. 258, p. 287.

(17) COUSY. *Archiv. int. de Physio.*, 1924, t. 22, p. 363.

(18) CARBONARO. *Archiv. intern. de Pharm. et Thér.*, 1927, t. 33, p. 208.

l'intoxication, ainsi que la dissociation auriculo-ventriculaire.

L'accélération du début est controversée, qui pourrait être interprétée comme une excitation sympathique.

L'action sur les ganglions autonomes est assez confuse : tandis que KURODA signale que l'atropine ou l'adrénaline empêchent le blocage du cœur (la cocaïne serait alors excitante du vague), CARBONARO observe que l'atropine n'a aucune action sur la diminution du nombre des pulsations.

D'autre part, tandis que l'excitation électrique du vague est peu efficace sur le cœur cocaïnisé, son excitation par la muscarine est suivie de l'arrêt classique.

Aussi l'interprétation d'une action sur la fibre myocardique même, dans l'ordre des actions digitaliques, est assez séduisante.

Quant à la novocaïne, d'après ROTH (19), elle agirait sur le cœur isolé à peu près comme la cocaïne, mais en solution diluée serait moins excitante que la cocaïne.

Sur la stovaïne, on manque de documents d'ensemble. D'après SANTESSON (20), aux doses léthales chez la grenouille, on observe un ralentissement et une irrégularité du rythme cardiaque.



C'est sur ces bases bibliographiques que nous nous sommes proposé d'étudier les modifications qu'a pu apporter le radical tropylo à la molécule anesthésiogène dans son action sur le cœur.

Nous avons utilisé le cœur isolé de grenouille, préparé selon la technique de STRAUB (21), telle qu'elle a été décrite par FÜHNER (22). La facilité d'introduction par la canule aortique des solutions anesthésiques et des solutions de lavage, de même

(19) ROTH. *J. of exp. Pharm. a. Ther.*, 1917, t. 9, p. 352.

(20) SANTESSON. *Festschrift für Olof Hammarsten*, 1906, t. 15, d'après Poulsson in Hefter, loc. cit.

(21) W. STRAUB. *Bioch. Zeitschr.*, 1910, t. 28, p. 395.

(22) H. FÜHNER. *Nachweis und Bestimmung von Giften auf pharmakologischen Wege in Abderhalden Hdb. d. biol. Arbeitsmeth.*, Abt. IV, Teil 7, Lfg. 67.

que l'influence minime (entre certaines limites) de la pression exercée par le liquide dans la canule, nous ont paru plus commodes que la perfusion continue.

Expérimentation

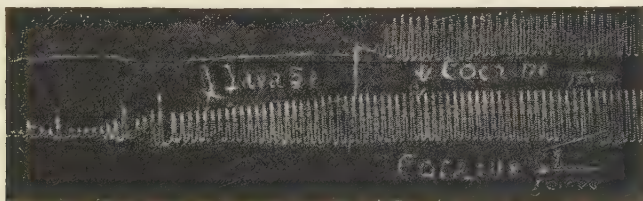
ACTION GÉNÉRALE DES ANESTHÉSQUES LOCAUX SUR LE CŒUR DE STRAUB

Les anesthésiques sont en solution de RINGER ramenée au $\text{pH}^+ 6,8$; tous les lavages du cœur sont faits avec ce même liquide RINGER de façon que la notion d'acidité actuelle ne soit pas à mettre en cause lors de la comparaison de leurs effets réciproques.

Une observation qui frappe, est la grande différence de sensibilité d'un cœur à un autre ; telle solution de chlorhydrate de cocaïne qui à 1/20.000 amène un arrêt ventriculaire presque immédiat dans un cœur, sera peu active pour un autre. On se rend compte par là du peu de précision que peuvent présenter, d'après une telle méthode, les mesures de l'activité anesthésique.

COCAÏNE

Les tracés, et l'observation, montrent, sous l'action de la cocaïne, une diminution dans l'amplitude, puis un arrêt diasto-



(Lire le tracé de droite à gauche.)

lique de la contraction ventriculaire. Le cœur dilaté laisse bientôt fuir le liquide de perfusion par le sinus veineux qui n'est pas ligaturé.

L'oreillette continue à battre pendant un certain temps.

Le lavage au liquide de RINGER ramène assez vite le cœur à

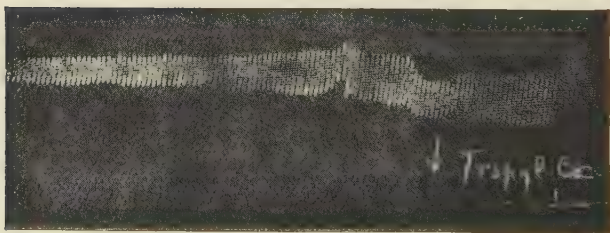
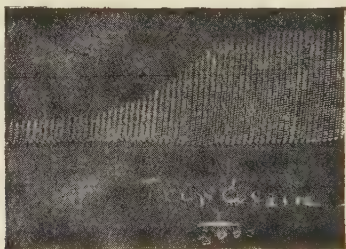
son état initial si la concentration de l'anesthésique n'est pas trop forte.

Des solutions très diluées, 1/100.000, ne montrent aucun phénomène qui puisse être interprété comme une excitation sympathique.

L'action de la cocaïne sur le cœur porte surtout sur l'amplitude de la systole (action inotrope négative); en effet aux concentrations moyennes, les troubles du rythme, à part quelques systoles avortées, sont peu marqués.

TROPYL-COCAÏNE

Qualitativement, la troyl-cocaïne a sur le cœur une action identique à celle de la cocaïne, une action inotrope négative.

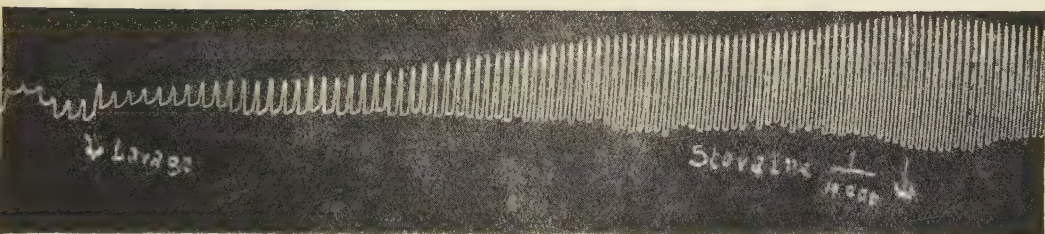
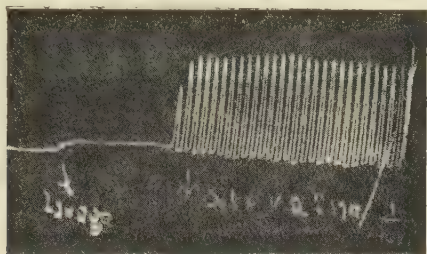


(Lire les tracés de droite à gauche.)

Bien que les déterminations quantitatives soient difficiles et nécessitent un très grand nombre d'expériences, il semble que la troyl-cocaïne soit moins active sur le cœur que la cocaïne.

STOVAÏNE

Sous l'influence de la stovaïne, en solution concentrée (1/1.000), après deux ou trois systoles de moins en moins am-

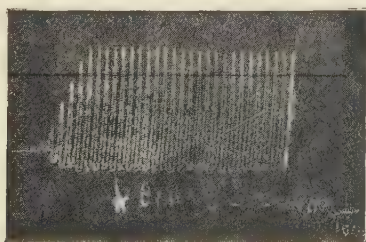


ples, le ventricule s'arrête en diastole très dilaté et décoloré. Aux concentrations plus faibles, l'effet inotrope négatif s'accroît d'un effet chronotrope négatif par ralentissement du rythme.

Le lavage répété au liquide de RINGER ramène progressivement le cœur à son état primitif.

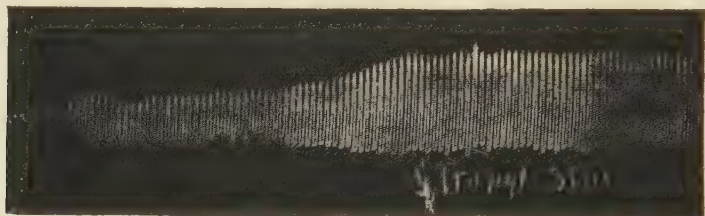
TROPYL-DIMÉTHYLAMINOPENTANOL

Aux mêmes dilutions que la stovaïne, son homologue



(Lire les tracés de droite à gauche.)

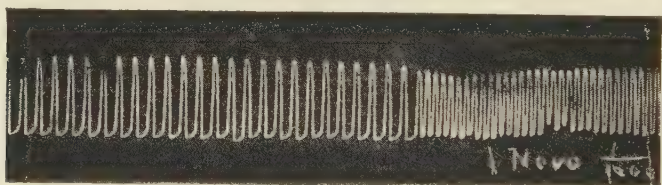
tropylé produit des effets à peu près du même ordre: réduction brutale de l'amplitude, avec ralentissement du rythme un peu moins marqué.



Alors que l'action chronotrope négative de la stovaine laissait entrevoir une ébauche d'action vagotrope, il semble bien que rien dans son homologue tropylé ne se montre en faveur de cette hypothèse.

NOVOCAÏNE

En solution à 1/1.000, c'est-à-dire aux doses qui amènent l'arrêt pour la cocaïne et la stovaine, la novocaïne traduit son



(Lire les tracés de droite à gauche.)

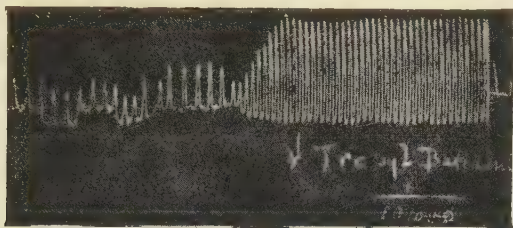
action par un simple ralentissement du rythme (effet chronotrope négatif) par allongement de la diastole. L'amplitude conserve au moins sa valeur initiale.

TROPYL-NOVOCAÏNE

L'action identique de la tropyl-novocaïne ne plaide pas en faveur d'une modification apportée par l'estérification tropique.

TROPYL-BUTELLINE

La troyl-butelline se montre particulièrement active sur la contraction ventriculaire, par un effet plus compliqué qui semble devoir se prêter à l'analyse. En solution à 1/10.000, on



(Lire le tracé de droite à gauche.)

observe généralement une diminution très rapide de l'amplitude de la systole qui se ralentit légèrement, puis donne lieu à une arythmie caractérisée par une systole avortée suivie d'une systole plus marquée.

Analyse par les voies pharmacologiques

Est-il possible, par les réaction des poisons du système nerveux autonome, d'analyser la nature de cette action cardiaque ?

Le problème ainsi posé a déjà été envisagé, nous l'avons vu, par différents auteurs.

Nous nous sommes proposé d'opposer, dans le cœur de grenouille, ces anesthésiques troylés aux poisons typiques du sympathique (*adrénaline* comme excitant, *ergotamine* comme paralysant) et du parasympathique (*acétylcholine* comme excitant, *atropine* comme paralysant), de façon à constater éventuellement des synergismes ou des antagonismes qu'il y aurait ensuite lieu de discuter.



L'action de l'atropine sur le cœur cocaïnisé a été étudiée par KURODA, puis par CARBONARO ; ce dernier, s'opposant à KURODA,

a constaté que l'atropine n'a point d'action sur la diminution du nombre des systoles.

L'acétyl-choline a été utilisée par KÜHL (23) pour déceler les substances ayant une action atropinique, celles-ci produisant une paralysie temporaire de l'action dépressive de l'acétyl-choline sur la pression sanguine du chat anesthésié à l'éther.

BARLOW (24) a analysé l'action de l'atropine et de l'adrénaline sur la réaction du cœur de grenouille perfusé avec une solution d'acétyl-choline.

L'acétyl-choline, cependant, exerce, ainsi que DALE (25) l'a démontré, une double action sur le cœur :

1° Une action dépressive, cardio-inhibitrice, du type muscarine excitatrice du vague, non modifiée par la nicotine, mais abolie par l'atropine ;

2° Une action excitatrice du sympathique, non affectée par l'atropine, abolie par de fortes doses de nicotine, mais qui n'apparaît qu'après traitement par l'atropine, et à des concentrations élevées de 1.10^{-5} à 1.10^{-3} .

HUNT (26) a démontré que les effets dépressifs sur le cœur, à des dilutions supérieures à 1.10^{-6} , sont complètement supprimés ou prévenus par la présence de l'atropine.

D'accord avec CLARK (27), BARLOW a montré que le rapport efficace était à peu près de 1 partie d'atropine pour 10 parties d'acétyl-choline.

Avec des concentrations élevées 1.10^{-2} , ou après une perfusion de longue durée, l'acétyl-choline exerce un effet dépresseur sur le muscle cardiaque.

HAZARD et MERCIER (28) ont montré que des doses suffisantes d'acétyl-choline chez le chien atropinisé peuvent faire réparaître la phase cardio-inhibitrice caractéristique.

Par ailleurs, sur le cœur des animaux à sang froid (grenouille), on sait que l'atropine, comme le tropanol sur les ani-

(23) KÜHL. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1925, t. **109**, p. 295.

(24) O. W. BARLOW. *J. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1928, t. **33**, p. 93.

(25) DALE. *J. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1914, t. **6**, p. 147.

(26) HUNT. *J. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1914, t. **6**, p. 477 ; 1915, t. **7**, p. 301.

(27) CLARK. *J. of Physiol.*, 1926, t. **61**, p. 530-547.

(28) R. HAZARD et F. MERCIER. *C. R. Biol.*, 1928, t. **99**, p. 696-700.

maux à sang chaud, provoque plutôt un ralentissement du rythme (HAZARD et MERCIER) (29).

Enfin, BACKMAN et LUNDBERG (30), à la suite de leurs travaux sur le cœur isolé de mammifère, expliquent l'action inhibitrice de l'adrénaline sur le cœur fortement atropinisé par le fait que l'atropine paralyse les terminaisons nerveuses du système sympathique moteur normalement excitable par l'adrénaline.

On peut donc déduire de ces travaux récents les conclusions suivantes qui serviront le cas échéant à nous guider dans une interprétation des faits observés.

1° Des substances à action atropinique sur le cœur de grenouille pourront ne pas manifester d'accélération du rythme et même un ralentissement pourrait en être la conséquence.

2° Une action atropinique pourra neutraliser à des concentrations convenables l'effet dépresseur de l'acétylcholine et réciproquement.

Nous pourrions donc ainsi discriminer du point de vue de leur action sur le parasymphathique cardiaque les anesthésiques en cause.

*
**

Nous avons utilisé le cœur de STRAUB comme précédemment. Les anesthésiques ont été employés à des concentrations assez faibles, de façon à atténuer un peu leur effet sur le muscle cardiaque et à laisser se manifester plus librement une action sur le système ganglionnaire intracardiaque.

Les observations suivantes ont pu être faites dans ces conditions.

Action de l'atropine

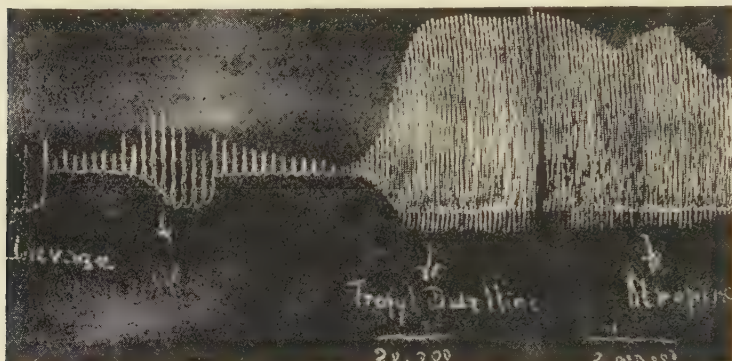
L'atropine en solution assez diluée, pour ne pas intoxiquer la fibre myocardique, a des effets peu marqués sur la systole ventriculaire.

(29) R. HAZARD et L.-J. MERCIER. *C. R. Acad. Sc.*, 1925, t. **181**, p. 526.

(30) BACKMAN et LUNDBERG. *Upsala Lakerefor-förhand*, 1924, t. **30-1-2**.

Action des anesthésiques tropylés sur le cœur atropiné

Le cœur étant préalablement atropiné par des solutions convenablement diluées, du dix millionième au deux millionième, on fait agir les anesthésiques.



(Lire les tracés de droite à gauche.)

Il résulte de nos expériences que les anesthésiques, tropylés ou non, exercent leur action dépressive habituelle (inotropique négative) exactement de la même manière, sinon plus accusée, sur le cœur atropiné.

Confirmant les observations de CARBONARO, l'atropine n'empêche pas l'arrêt ventriculaire.

Cette action inhibitrice des anesthésiques locaux ne relève donc pas d'une excitation vagale et l'estérification tropylée n'a en rien modifié de ce point de vue l'activité de la molécule.

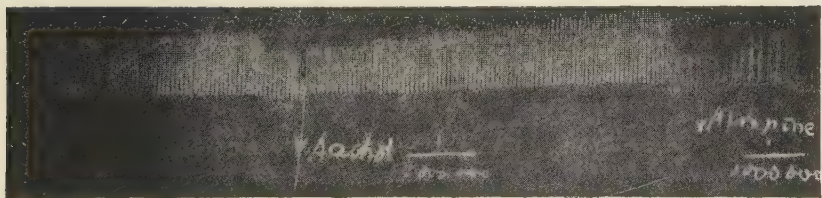
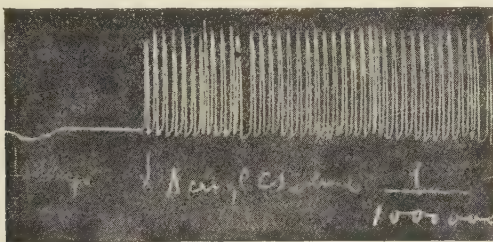
Si l'atropine peut ultérieurement ramener la contraction à son état initial, il semble que ce soit plutôt par l'effet de lavage du cœur.



L'antagonisme de l'acétyl-choline et des substances atropiniques va peut-être permettre de mettre en évidence une activité de ce genre.

Réaction de l'acétyl-choline

Nous avons cherché à définir les doses * d'acétyl-choline neutralisées par l'atropine de façon à n'évoluer que dans des



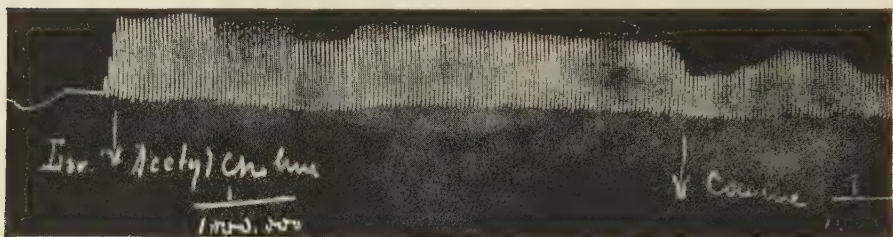
(Lire les tracés de droite à gauche.)

conditions de concentration connues. Les tracés ci-dessus montrent l'action dépressive de l'acétyl-choline, par excitation vagale, très nettement empêchée par l'action préalable de l'atropine.

* Nous avons utilisé l'acétyl-choline commerciale spécialisé sous le nom d'acécholine LEMATTE et BOINOT.

Réactions de l'acétyl-choline sur le cœur cocaïnisé

Si l'on tient compte des grandes variations de sensibilité présentées par les différents cœurs examinés, qui imposent de



(Lire le tracé de droite à gauche.)

nombreuses expériences systématiques, il semble qu'une action atropinique ne puisse être mise en évidence sur la cocaïne. Le tracé ci-dessus rend compte d'une de ces expériences.

Anesthésiques tropylés et acétyl-choline

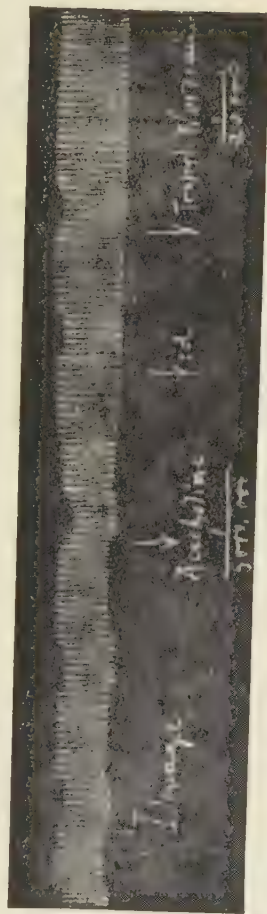
Cependant, il semble bien que par cette voie pharmacologique les anesthésiques tropylés montrent une faible activité paralysante des effets dépresseurs de l'acétyl-choline. Elle se manifeste avec des concentrations de tropyl-cocaïne et de tropyl-novocaïne bien plus faibles que celles qui peuvent avoir par elles-mêmes un effet dépresseur (page 195).

Peut-on interpréter cette action inhibitrice de l'acétyl-choline comme une simple action atropinique, c'est-à-dire comme une paralysie vagale primitive contre laquelle échoue l'excitant vagal qu'est l'acétyl-choline?

On pouvait encore se laisser entraîner dans le dédale des réactions pharmaco-dynamiques et se demander si cette opposition aux effets dépresseurs de l'acétyl-choline ne relève pas d'une action sympathicotrope. Il semble que, en répétant ces expériences, avec les poisons spécifiques du sympathique, adrénaline comme excitant et ergotamine comme paralysant, on devait éclairer la question :

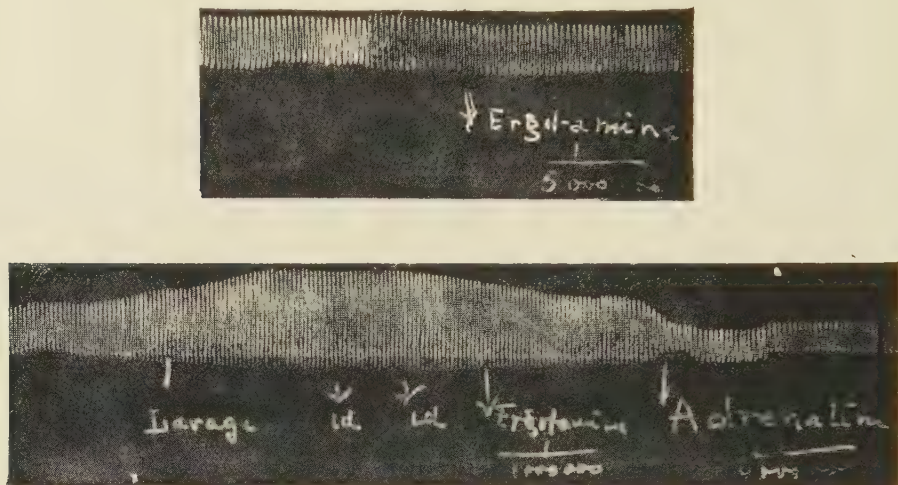


La tropyl-cocaine aux doses insuffisantes pour agir sur le myocarde, s'oppose à l'action dépressive de l'acétylcholine.



*La tropyl-novocaïne manifeste une action antagoniste de l'acétylcholine.
(Lire les tracés de droite à gauche.)*

Une tentative faite dans ce sens ne nous a pas semblé devoir conduire à des conclusions très sûres :



(Lire les tracés de droite à gauche.)

En effet, cette question de l'activité physiologique de l'ergotamine ⁽³¹⁾ est très récente. D'après AMSLER, KOLM et PICK, l'action chronotrope positive et inotrope positive de l'adrénaline sur le cœur isolé de grenouille peut être entièrement neutralisée par l'ergotamine.

Les essais que nous avons réalisés en ce sens ne nous ont pas encouragé à les poursuivre.

*

**

Au terme de ce chapitre, nous sommes autorisé à tirer la déduction suivante :

L'effet dépresseur de la cocaïne, de la stovaïne sur la contraction ventriculaire ne relève pas d'une action vagale mais plutôt d'une action myocardique.

La troplation des amino-alcools anesthésiogènes laisse subsister l'action dépressive sur le myocarde, mais semble faire apparaître une action atropinique légère.

(31) Bibliographie in VAZEILLE. *Etude physiologique de l'ergotamine*. Th. Méd. Paris, 1926.

ACTION DES ANESTHÉSQUES SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE

Anatomiquement, on sait que la plupart des vaisseaux sanguins sont innervés par le sympathique. Celui-ci a des fonctions généralement excitatrices continuellement sous le contrôle tonique des centres vaso-moteurs. L'innervation vaso-dilatatrice est une exception et dans ce cas elle est parasympathique.

Cependant les artères et les veines, même ayant une innervation sympathique répondent à l'action des poisons parasympathiques, les parasympatho-mimétiques provoquant généralement de la vaso-dilatation. On peut admettre selon la conception de LANGLEY que ces vaisseaux possèdent le mécanisme récepteur parasympathique.

Des exceptions à ces règles sont fréquentes. Ainsi, dans certains cas, l'adrénaline, le vaso-constricteur sympatho-mimétique, peut amener de la vaso-dilatation; on interprète alors cette action paradoxale, comme la conséquence d'une déficience dans l'excitabilité sympathique. D'un autre côté, les vaisseaux pulmonaires de la grenouille et de la tortue ont une innervation parasympathique constrictrice.

Par ailleurs, la tension artérielle est une résultante de l'activité cardiaque et des réactions vaso-motrices de l'arbre circulatoire; de ce fait, il faudra toujours interpréter une augmentation de la tension artérielle. Elle peut aussi bien être la conséquence d'une action excitatrice du sympathique que paralysante du parasympathique.

L'action de la cocaïne sur la pression artérielle a été maintes fois étudiée (OTT en 1874, ANREP, VULPIAN, MOSSO, REICHERT). Plus récemment, L. KAMENZOV (1), sur le chien non anesthésié, compare les actions cardio-vasculaires de la cocaïne et de la stovaïne, la pression artérielle étant mesurée au niveau de l'artère fémorale. Aux doses de 0 gr. 002 par kg, la cocaïne en injection intraveineuse manifeste une action vaso-constrictrice qui se traduit par une élévation de la pression artérielle coïncidant souvent avec un ralentissement du pouls. La stovaïne aux doses

(1) L. KAMENZOV. *Arch. int. pharm.*, 1911, t. 21, p. 5.

de 0 gr. 02 par kg, à côté d'une accélération constante du pouls montre des réactions divergentes qui font conclure à l'absence de tout effet vaso-constricteur.

ROTH (2) en 1917 montre que ces deux substances accroissent la pression sanguine aux petites doses et l'abaissent quand elles sont injectées à fortes doses.

Nous nous sommes proposé d'étudier l'action des esters tropiques anesthésiques sur la tension artérielle du chien.

L'apparition de violentes contractions musculaires dues à l'intoxication des centres nerveux, et susceptibles à elles seules d'expliquer une ascension notable de la tension, nous a suggéré l'idée, dans les premières expériences témoin, d'anesthésier le chien au chloralose et de prendre la pression carotidienne.

L'animal chloralosé reçoit en injection dans la saphène 2 milligr. de cocaïne par kg. Dans ces conditions, on n'observe aucune contraction musculaire, mais la pression artérielle reste ce qu'elle était avant l'injection de cocaïne.

Par ailleurs, GAUTRELET (3), HAMET (4), VINCENT et THOMPSON (5) ont montré que le chloralose a des effets excito-sympathiques avec dépression simultanée du parasympathique et élévation de la pression artérielle. Il est donc possible que s'explique par ce phénomène l'absence d'augmentation secondaire de la pression artérielle sous l'influence de la cocaïne.

Dans une autre série d'expérience, afin d'éviter une excitation douloureuse de l'animal, nous avons isolé la carotide sous légère anesthésie générale au kélène et la pression artérielle n'a été enregistrée qu'après une attente de 2 heures, de façon à laisser se dissiper l'anesthésique. Dans ces conditions, après injection de cocaïne, les réactions d'excitation de l'animal ont été atténuées, mais la pression artérielle est restée à peu de chose près à son niveau primitif.

L'expérience exécutée sans anesthésie selon la technique de L. KAMENZOVE a donné lieu à une hausse de la pression arté-

(2) G. ROTH. *J. Pharm. a. exp. Ther.*, 1917, t. 9, p. 352.

(3) BARGY, GAUTRELET et VÉCHIN. *C.R. Acad. Sc.*, 1926, t. 182, p. 1048.

(4) R. HAMET. *C. R. Acad. Sc.*, 1928, t. 186, p. 101.

(5) VINCENT et THOMPSON. *P. of Physiol.*, 1928, t. 65, p. 449.

rielle fémorale, accompagnée, il est vrai, de mouvements extrêmement violents de l'animal, confirmant ainsi les conclusions de cet auteur.

Il semble dès lors qu'il soit assez difficile de conclure à l'action vaso-constrictive, car la présence simultanée des contractions, trouble complètement l'effet proprement vaso-moteur ; d'autre part, l'anesthésie, soit au chloralose, soit au chlorure d'éthyle vient perturber les réactions autonomes.

La novocaïne essayée dans les mêmes conditions par injection intraveineuse de 0 gr. 01 par kgr. en solution à 1 %, sans anesthésie, amène au même instant une élévation de la pression artérielle et des contractions très pénibles ainsi que nous avons pu le marquer sur le tracé ci-dessous (page 200) :

La troyyl-novocaïne aux mêmes doses n'a pas produit de contraction, mais l'hypertension s'est accompagnée d'une accélération du rythme cardiaque avec diminution d'amplitude (page 201).

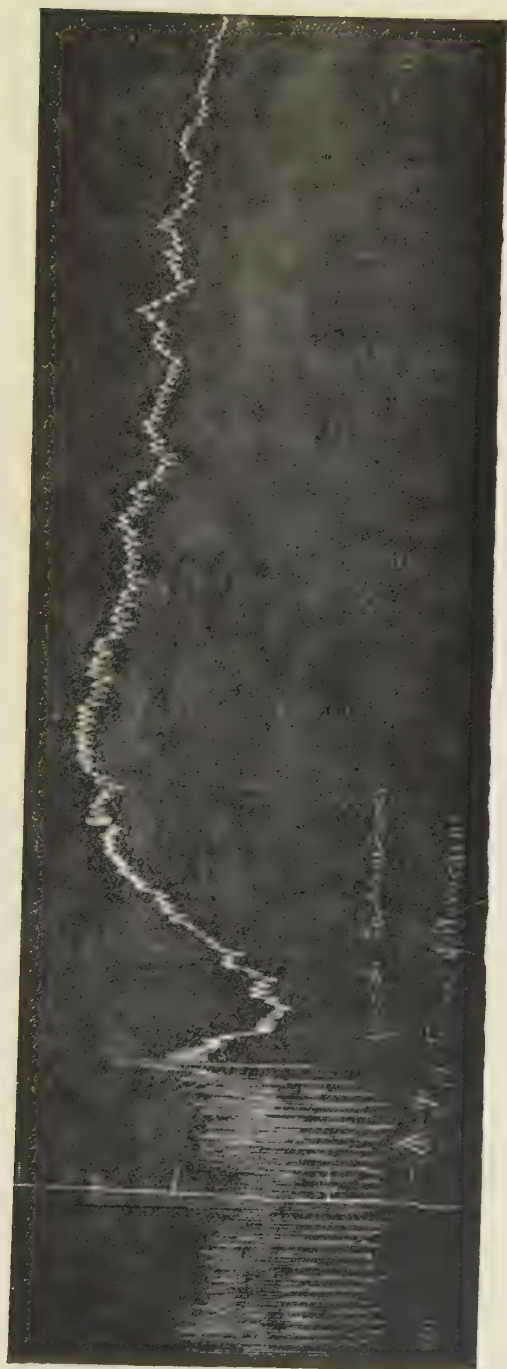
Comme conclusion, étant donnée la superposition des effets vaso-moteurs et neuro-toxiques, il nous semble impossible de concevoir nettement, déterminée dans ces conditions, une action des anesthésiques locaux sur le système autonome vasculaire.



ACTION DE LA NOVOCAÏNE SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE (FÉMORALE)

Chien de 20 kgr. reçoit en injection intra-veineuse 0 gr. 01 de Novocaïne par kgr., en sol. à 1 %.

L'élévation de la pression artérielle coïncide avec l'apparition des contractions.



ACTION DE LA TROPYL-NOVOCAÏNE SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE (FÉMORALE)

Chien de 12 kgr. reçoit en injection intra-veineuse 0 gr. 01 de Tropol-novocaïne par kgr., en sol. à 1 %.

Absence de contraction et accélération du rythme cardiaque.

CONCLUSIONS

I. — 1° Nous avons établi une nouvelle synthèse de l'acide tropique ou acide phényl-lactique primaire, avec un rendement supérieur à 50 %.

2° Nous avons préparé, comme corps nouveaux, les esters tropiques des amino-alcools anesthésiogènes constitutifs des principaux types d'anesthésiques locaux, cocaïne, stovaïne, novocaïne, butelline.

Ce sont : l'ester tropique de la méthyl-ecgonine (que nous appellerons troyl-cocaïne) ;

L'ester tropique du diméthylaminopentanol ;

L'ester tropique du diéthylaminoéthanol (troyl-novocaïne) ;

L'ester tropique du dibutylaminopropanol (troyl-butelline).

Accessoirement, nous avons préparé le sel de mercure et le dérivé organo-mercuriel de l'acide tropique, ainsi que le troylu-réide, le troyl-anilide, le troyl-phénylhydrazide.

3° Nous avons étudié les réactions toxicologiques de l'acide tropique et des tropéines.

II. — Nous avons examiné les propriétés physico-chimiques et anesthésiques de ces esters comparativement à celles des anesthésiques locaux typiques, qui sont les esters benzoïques ou p. aminobenzoïques de ces mêmes amino-alcools, et avons tiré les conclusions suivantes :

1° L'estérification tropique des amino-alcools a sensible-

ment accru le coefficient de partage, eau/huile d'olive, de ceux-ci ; ces corps étant examinés à l'état de chlorhydrates, en solution aqueuse.

2° L'abaissement de la tension interfaciale entre la solution aqueuse des chlorhydrates d'amino-alcools à un pH^+ connu et l'huile de paraffine pure, a été considérablement accru par l'estérification tropique.

3° Ces modifications des propriétés physico-chimiques, reconnues par les principales théories en cours, comme devant jouer un rôle de premier plan dans la narcose, sont quelque peu plus marquées pour les esters tropiques que pour les esters benzoïques ou para-aminobenzoïques des mêmes amino-alcools pris comme types.

4° L'activité anesthésique locale des esters ainsi préparés a été déterminée sur les terminaisons nerveuses (cornée du lapin) et sur les troncs nerveux (nerf sciatique moteur de grenouille) et, dans ce dernier cas, par l'évaluation de l'abaissement de la chronaxie du nerf. La tropylation des amino-alcools a amené, surtout sur le nerf moteur, une diminution marquée du pouvoir anesthésique, comparativement à la benzylation ou p. aminobenzylation de ces mêmes amino-alcools, manifestant ainsi une certaine indépendance de l'activité anesthésique locale et des caractéristiques physico-chimiques envisagées.

5° La toxicité des esters tropiques étudiés a été sensiblement diminuée par rapport à celle des anesthésiques locaux pris comme types, à peu près dans le même rapport où est réduit leur activité anesthésique.

III. — Les réactions sur le système nerveux autonome ont été analysées pour étudier le transfert éventuel, sur les esters tropiques d'amino-alcools, d'une propriété spécifique que possède le radical trople quand il estérifie d'autres molécules : à savoir de sensibiliser le système nerveux para-sympathique. L'analyse a porté :

1° Sur l'appareil irien du chat. Nous n'avons observé aucune action sur le système nerveux autonome. La tropyl-cocaïne a simplement perdu la propriété possédée par la cocaïne d'augmenter l'excitabilité du système sympathique.

2° Sur le cœur isolé de grenouille. Dans l'ensemble, la tro-pylation n'a apporté que peu de modifications à l'activité des anesthésiques types. Cette dernière étant plutôt myocardique que nerveuse, ainsi que le démontrent les réactions aux poisons élec-tifs du système nerveux autonome, et elle est très probablement le fait du radical de l'amino-alcool dans la molécule ester, plutôt que celui du radical acide.

3° Nous avons été amené à discuter de la validité de l'inter-prétation de la variation de la pression artérielle du chien non anesthésié comme témoin d'une activité sur le système vaso-moteur dans le cas des anesthésiques locaux.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	7
PREMIÈRE PARTIE. — <i>L'anesthésie locale</i>	11
Chapitre premier. — Anesthésie et anesthésiques locaux	13
Chapitre II. — Les voies sensibles	31
Chapitre III. — Les modificateurs de la douleur	41
Chapitre IV. — Action des anesthésiques locaux sur le nerf périphérique	47
Chapitre V. — Théories de la narcose	67
Chapitre VI. — Modifications morphologiques provo- quées par les anesthésiques locaux	75
Chapitre VII. — Action toxique des anesthésiques lo- caux	79
Chapitre VIII. — Les méthodes de mesure de l'activité des anesthésiques locaux	91
DEUXIÈME PARTIE. — <i>Synthèse chimique des esters tropiques d'amino-alcools anesihésiogènes</i>	113
Chapitre premier. — Les esters de l'acide tropique	117
Chapitre II — Synthèse de l'acide tropique	121
Chapitre III. — Esters d'amino-alcools anesthesiogènes	135
TROISIÈME PARTIE. — Expérimentation physiologique	145
Chapitre premier. — Mesure du pouvoir anesthésique des tropylesiers	149
Chapitre II. — Action sur la tension interfaciale	157
Chapitre III. — Coefficients de partage	163
Chapitre IV. — Dose létale	167
Chapitre V. — Action sur le système nerveux organo- végétatif	171
CONCLUSIONS	203

SECONDE THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Le Pétrole dans les terrains sédimentaires

Lu et accepté :

LES MEMBRES DU JURY,

H. CARDOT.

R. LOCQUIN.

F. ROMAN.

Vu et approuvé :

LE DOYEN DE LA FACULTÉ

DES SCIENCES DE LYON,

MEMBRE DE L'INSTITUT,

V: GRIGNARD.

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 19 Février 1930.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

GHEUSI.

